

Monografía

Inmunoterapia sublingual

**Carrera de Especialista en Alergia e Inmunología Clínica
U.B.A.**

Autora: Dra. Graciela Pereyra

Año 2010

INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL

Introducción

La Inmunoterapia con alérgenos consiste en administrar a un sujeto alérgico cantidades gradualmente crecientes de un extracto alérgico, con el objetivo de mejorar la sintomatología causada por la exposición posterior a ese mismo alérgeno.

Noon y Friedman introdujeron la Inmunoterapia con alérgenos en 1911 para tratar la polinosis o fiebre del heno. (1) Desde entonces, se la ha utilizado para tratar **enfermedades alérgicas causadas por alérgenos inhalados**, y es un **tratamiento eficaz en los pacientes con rinoconjuntivitis alérgica (estacional o perenne) y con asma alérgica**.

Se acepta que la Inmunoterapia con veneno de himenópteros, utilizada desde hace unos 20 años, es el tratamiento de elección para las reacciones alérgicas sistémicas inducidas por las picaduras de estos insectos. (2)

No está en discusión hoy en día entonces, el uso de la IT como uno de los pilares del tratamiento de las patologías alérgicas mencionadas anteriormente, ya que hay suficiente grado de evidencia científica que avala su eficacia, cuando está correctamente indicada, en pacientes seleccionados, con extractos de calidad y en dosis adecuadas. Ver Tabla 1. (3)

Tabla 1
Categorías de la evidencia

Ia: Evidencia de metanálisis de ensayos controlados aleatorizados.
 Ib: Evidencia de al menos un ensayo controlados aleatorizado.
 IIa: Evidencia de al menos un ensayo controlados sin aleatorización.
 IIb: Evidencia de al menos un estudio experimental.
 III: Evidencia de estudios descriptivos no experimentales, como estudios no comparativos, estudios de correlación y estudios de casos y controles.
 IV: Evidencia de informes de comités de expertos u opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambos.

Fuerza de las recomendaciones

A.- Basadas directamente en una evidencia de categoría I.
 B.- Basadas directamente en una evidencia de categoría II o extrapolación de recomendación de una evidencia de categoría I.
 C.- Basadas directamente en una evidencia de categoría III o extrapolación de recomendación de una evidencia de categoría I ó II.
 D.- Basadas directamente en una evidencia de categoría IV o extrapolación de recomendación de una evidencia de categoría I ó II ó III.

Nivel de evidencia de Inmunoterapia en la rinitis alérgica y asma bronquial. Categoría de la evidencia y potencia de la recomendación

	Nivel de evidencia	Estacional en adultos	Estacional en niños	Perenne adultos	Perenne niños
Inmunoterapia específica subcutánea en asma	Ia	A	A	A	A
Subcutánea en rinitis + conjuntivitis	1b DB-PC	A	A	A	A
Intranasal en rinitis + conjuntivitis	1b DB-PC	A	A	A	
Sublingual en Rinitis + conjuntivitis	1b DB-PC	A	A	A	

A: 1b DB-PC: Nivel de evidencia 1b con estudios doble ciegos controlados por placebos

Hasta hoy, en que la SLIT (inmunoterapia sublingual) ha alcanzado un **nivel de evidencia A en el tratamiento de la enfermedad alérgica**, se ha recorrido un largo camino. En las últimas décadas, esta modalidad de administración de la inmunoterapia con alérgenos se ha posicionado como una forma segura y eficaz en el tratamiento de la enfermedad alérgica respiratoria. (4) (5) Desde sus inicios, en los que la comunidad científica solicitaba más datos para poder dar una opinión fundada sobre sus posibles indicaciones, (6) (7) la SLIT pasó a ser

considerada por las OMS como una alternativa válida a la forma tradicional de administración de la IT. (2)

En este trabajo trataremos de analizar los aspectos más relevantes de la SLIT y sobre todo desde el punto de vista de su utilización en pediatría.

OJETIVO DE ESTUDIO:

El objetivo de este trabajo es:

- **Conocer el origen, evolución y panorama actualizado del lugar que ocupa la inmunoterapia sublingual.**
- **Consideraciones generales de la IT.**
- **Indicaciones de la SLIT. Selección de pacientes**
- **Prescripción y técnica de administración de la SLIT.**
- **Evidencia científica (Medicina basada en la evidencia) en SLIT.**
- **Bases inmunológicas y mecanismo de acción en IT y en SLIT.**
- **Seguridad y reacciones adversas de la SLIT.**
- **Inmunoterapia sublingual vs inmunoterapia subcutánea.**
- **Eficacia a largo plazo de la SLIT.**
- **Impacto de la SLIT en enfermedad respiratoria.**
- **SLIT en niños.**

ORIGENES DE LA IT:

La idea de la administración de los extractos alérgicos a través de vías no inyectables no es tan reciente como se cree comúnmente. Las primeras descripciones de la administración de la **inmunoterapia por ruta "oral" aparecieron a principios de los años 1900** y rápidamente le siguieron los primeros intentos clínicos, solo unos años más tarde.(8-9-10) Fueron probadas además otras vías de administración, como la local bronquial en la década de 1950 (11-12) y la local nasal en 1970.(13-14)

Todos estos intentos fueron basados en la intención de encontrar una ruta más segura y más conveniente a la administración que la IT subcutánea. (15)

La vía oral se ha investigado en varios ensayos **clínicos realizados durante la década de 1980**, dado que los resultados clínicos fueron controvertidos, reportándose importantes eventos adversos gastrointestinales, esta vía fue abandonada poco a poco. (16-17)

En 1986, el comité británico para la seguridad de los medicamentos informó de varias muertes causadas por la SCIT (inmunoterapia subcutánea), (18) poniendo en tela de juicio la seguridad y la relación riesgo/beneficio de esta, así mismo los medicamentos eficaces y económicos como

los antihistamínicos H1 orales y tópicos corticosteroides, se convirtieron en los pilares del tratamiento de la alergia respiratoria. (19)

En este escenario, el interés en las rutas no inyectables de la inmunoterapia (IT) aumentó de nuevo, y **en 1986 se publicó el primer ensayo aleatorio controlado con la vía sublingual (SLIT)** (20) Este estudio se realizó con dosis muy bajas de un extracto de ácaros. La idea original de los propulsores de la SLIT era lograr una absorción más rápida de la vacuna a través de la mucosa sublingual, como ocurre, por ejemplo, con la nitroglicerina o nifedipina. De hecho, 10 años más tarde, los estudios de biodistribución con alérgenos radiomarcados en humanos, (21-22) demostraron consistentemente que la absorción directa del extracto a través de la mucosa oral está ausente o es insignificante, y que el efecto clínico debe atribuirse a la interacción de los alérgenos con el sistema inmune de la mucosa. Sin embargo, desde un punto de vista clínico, se confirmó la eficacia de la SLIT en varios estudios controlados utilizando la forma en gotas o comprimidos. (23-24) **En 1990 aparecieron por primera vez estudios en niños.** (23).

En los años siguientes, el número de DBPC-RCT (Estudios clínicos doble ciego-placebo-controlados-randomizados) de SLIT fueron aumentados rápidamente, y comenzaron a ser mencionados en **documentos oficiales**.

En 1993, la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI) señaló en su documento de posición que SLIT podría considerarse como una ruta "prometedora" para la desensibilización. (19) Cinco años más tarde, **la Organización Mundial de la Salud (OMS)** basada en los resultados de ocho estudios DBPC-RCT con SLIT declaró que "puede considerarse como una alternativa viable a la vía de inyección en los adultos." (25)

EAACI



POSITION PAPER 1993

"Se necesitan datos más concluyentes antes de recomendar la terapia sublingual como tratamiento habitual de los trastornos alérgicos".

**OMS
EAACI**

**POSITION PAPER 1998
POSITION PAPER 1998**



"Estudios debidamente controlados y bien diseñados que utilizan la inmunoterapia sublingual aportan pruebas de que esta forma de terapia puede ser una alternativa viable a la terapia con inyecciones parenterales"

En el mismo año, EAACI produjo un documento de posición sobre las vías no inyectables, afirmando que el uso de la SLIT en la práctica clínica se justifica por la eficacia comprobada y el perfil de seguridad favorable.(26) En 2001, el documento de posición ARIA acepta el uso de la SLIT en adultos y niños, como una alternativa válida a la ITSC (27) y esto fue confirmado por la actualización de ARIA en el 2008.(28) En la SLIT, el extracto alergénico (preparados en forma de gotas o comprimidos) se mantiene bajo la lengua durante 1 a 2 minutos y luego se ingiere, por lo que esta ruta también se le llama **sublingual deglutida**. (29) En la actualidad, sólo se utiliza la vía sublingual deglutida, por lo tanto es a esta modalidad a la que refiere la sigla SLIT.

**ARIA 2001 ALLERGIC RHINITIS AND ITS IMPACT ON
ASTHMA**



"la eficacia de la inmunoterapia sublingual con dosis altas de alergen (al menos 50 a 100 veces la dosis acumulada en inmunoterapia subcutánea), está documentada con estudios controlados con doble ciego contra placebo. Dosis menores no son eficaces."

ARIA

Fuerza de la evidencia para tratar la rinitis

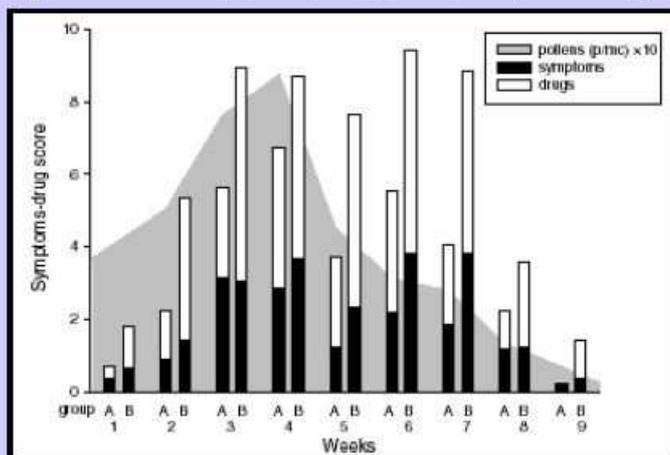
Intervención	RAE		RAP	
	adulto	niño	adulto	niño
	Anti-H ₁ oral	A	A	A
Anti-H ₁ intranasal	A	A	A	A
CC intranasal	A	A	A	A
Cromona intranasal	A	A	A	A
ITS subcutánea	A	A	A	A
ITS sublingual / nasal	A	A	A	
Evitación de alérgenos	D	D	D	D

Hoy en día, más de 50 DBPC-RCT en SLIT están disponibles en la literatura. (30) Los resultados fueron agrupados y evaluados en varios metanálisis, que concluyeron **que SLIT es significativamente eficaz en comparación con placebo para la rinitis y el asma en adultos y niños.** (31-34)

En los últimos 2 años, algunos estudios con adecuado poder estadístico y bien diseñados DBPC-RCT con pólenes de gramíneas en forma de gotas (35) o tabletas (36-41) fueron publicados incluyendo cientos de pacientes. Estos estudios han confirmado la **eficacia de la SLIT para estos alérgenos y, más importante aún, han podido demostrar una relación dosis-efecto.** (237)

Evidencias clínicas SLIT: Altas vs. Bajas dosis

	group A	group B	p=
symptoms score	1.64 ± 1.19	2.36 ± 1.55	0.057
drug score	1.92 ± 1.36	3.98 ± 1.92	0.013
total score	1.81 ± 1.67	3.28 ± 1.87	0.024



Dose Dependence of Immunological response to SLIT

F. Marcucci, L.Sensi, G.Di Cara, C.Incorvaia, F.Frati
Allergy. 2005 Jul;60(7):952-6.

GRUPO A: (300 IR)
GRUPO B: (100 IR)

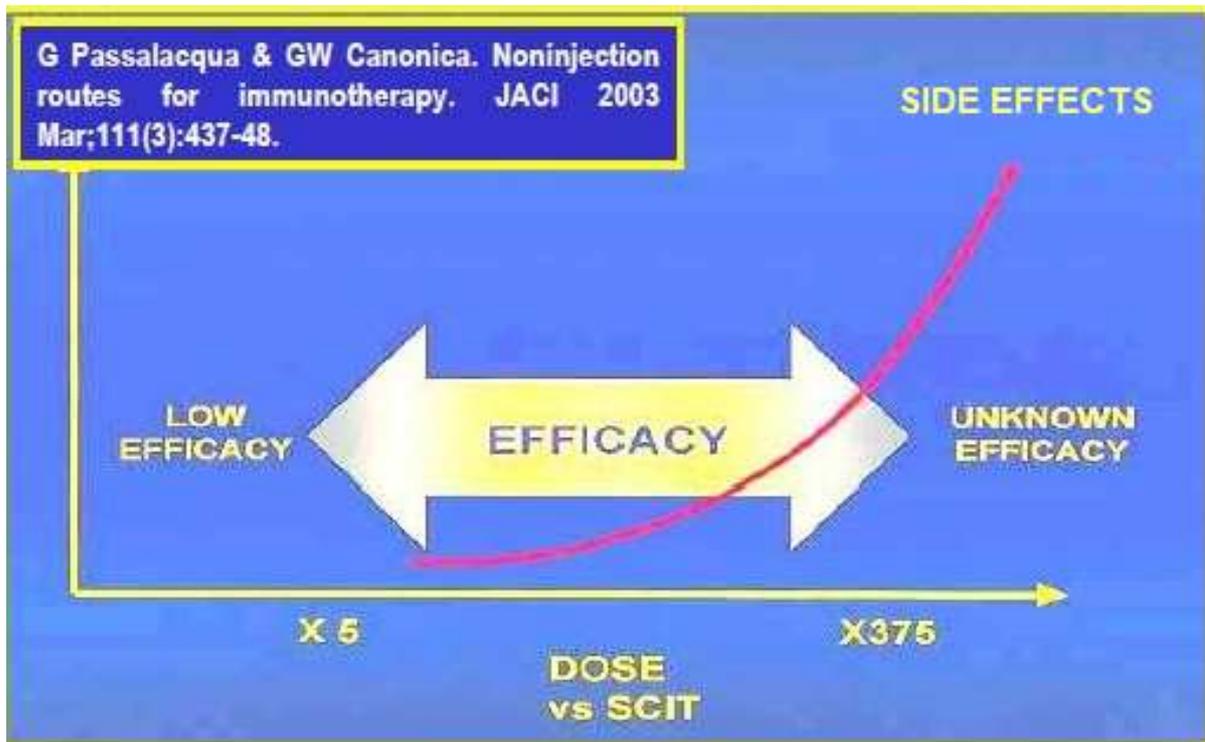
En paralelo a los ensayos clínicos, estudios de farmacovigilancia, (39), investigaciones en relación a los mecanismos de acción, (40-41) estudios de prevención, (42-43) y costos (44) fueron publicados en los últimos 10 años, por lo que varios aspectos de la SLIT fueron aclarados. En cuanto a la seguridad, todos los ensayos clínicos y estudios de farmacovigilancia, siempre han convenido en **que SLIT es segura, y la mayoría de los efectos secundarios son locales y leves.**

En más de 20 años de ensayos clínicos y el uso diario, sólo se reportaron 6 casos de anafilaxia con SLIT, algunos de los cuales fueron con mezclas de múltiples alérgenos relacionados con extractos no estandarizados, pero 2 pacientes tuvieron una reacción severa después de la primera dosis de un comprimido con polen de gramíneas. **También se ha reportado que el uso de múltiples alérgenos para SLIT no aumenta la tasa de efectos secundarios en los niños.** (45) Por otra parte, se ha sugerido, que **el perfil de seguridad de SLIT no difiere en los niños menores de 5 años** (una contraindicación relativa para la SCIT). (46)

SLIT es actualmente comercializada y utilizada en la mayoría de los países europeos y sudamericanos, en Australia y en los países asiáticos, pero no en los Estados Unidos. Después de un escepticismo inicial, debido a la escasez de datos, la comunidad científica EE.UU. reconoció también la eficacia y seguridad de SLIT (47) Sin embargo, no hay hasta ahora ningún producto aprobado para SLIT por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), por lo cual esta modalidad no es recomendada en la práctica clínica en los EE.UU. Por lo tanto, la inmunoterapia sublingual y oral en EE.UU debe ser considerada en fase de investigación en este momento.(48) Diversos ensayos clínicos están actualmente en curso para su registro en la FDA en este país.

Hay varios aspectos de la SLIT que todavía necesitan investigación y confirmación, incluyendo la dosis óptima, el efecto duradero, la acción preventiva y los mecanismos exactos de acción. Esta relativa falta de información no es de extrañar si tenemos en cuenta que la historia de la SLIT tiene sólo 20 años de duración, y que la mayoría de los estudios tenían por objetivo demostrar la eficacia y seguridad del tratamiento. Además, a pesar del número de ensayos clínicos disponibles, el valor de SLIT en pacientes pediátricos es un asunto de debate, (49) hasta ahora en que nuevos y adecuados estudios, con un buen diseño DBPC-RCT-SLIT en niños fueron reportados. (50-51)

Una de las más importantes preocupaciones es determinar la dosis óptima de alérgeno para SLIT, porque el tratamiento se ha mostrado eficaz en un rango muy amplio de dosis (5-300 veces la dosis utilizada para SCIT). (52)

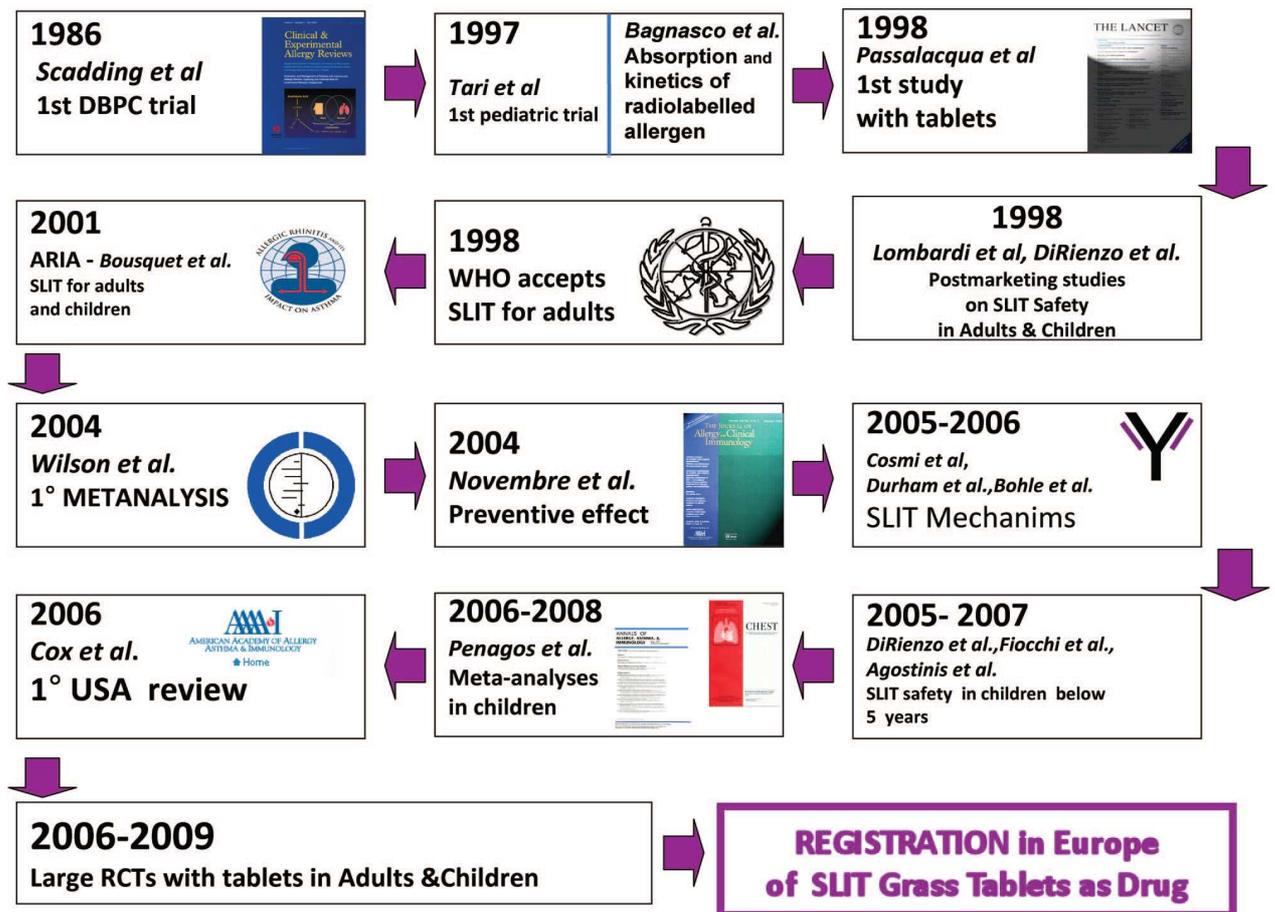


Seguridad y dosis de la inmunoterapia sublingual

Sin embargo, es claro que las dosis efectivas de los alérgenos para SLIT deben ser superiores a la del SCIT. Por otro lado, importantes estudios publicados recientemente han avanzado en dirección correcta en la investigación, con estudios de determinación de dosis, la estandarización y uniformidad de los horarios de la administración y el uso de regímenes que son más sencillos y fáciles de implementar a los pacientes.

Mientras tanto, las nuevas oportunidades que se están explorando con SLIT, incluida la posibilidad de utilizarla en condiciones distintas de alergia respiratoria, es decir, la alergia alimentaria (53) o alergia a veneno de himenópteros (54) y el uso de coadyuvantes y sustancias mucoadhesivas la convierten en un recurso terapéutico prometedor. Otras cuestiones se refieren a la indicación de la SLIT para evaluar su eficacia en pacientes no controlados a pesar de la implementación de un tratamiento farmacológico óptimo, ya que no hay estudios disponibles sobre esta cuestión (55)

Historia de la inmunoterapia sublingual (cuadro 1)



INMUNOTERAPIA CONSIDERACIONES GENERALES

La OMS establece claramente las indicaciones de la Inmunoterapia en función del alérgeno causal, y no en función de una "enfermedad" concreta (asma, rinitis, conjuntivitis). Así pues, las indicaciones de Inmunoterapia en la Enfermedad Alérgica Respiratoria se establecerán tras la oportuna consideración de una serie de circunstancias: (56)

a) Comprobación de que la enfermedad es un problema mediado por IgE, mediante Test Cutáneos y/o determinación de Anticuerpos Específicos en suero del paciente.

b) Valoración de la importancia que la exposición al alérgeno puede tener, no sólo como agente causal, sino también como factor desencadenante. Antes de iniciar la Inmunoterapia se valorará si la evitación de la exposición es suficiente para el control de los síntomas. Sin embargo, hay que tener en cuenta que no se pueden evitar completamente los aeroalérgenos más comunes, especialmente en los pacientes alérgicos a ácaros del polvo doméstico o a múltiples alérgenos.

c) Valoración de la severidad potencial de la enfermedad a tratar, sobre la base de:

- Síntomas subjetivos
- Parámetros objetivos (ausentismo escolar, hospitalizaciones, visitas a urgencias).
- Funcionalismo pulmonar. No se debe iniciar Inmunoterapia en pacientes con un deterioro irreversible de la función pulmonar.

- Monitorización del Pico-Flujo espiratorio.
- Evaluación de la calidad de vida del paciente.

d) Valoración de la eficacia de las otras modalidades terapéuticas disponibles

e) Evaluación de la actitud de los pacientes y de sus padres ante las otras modalidades terapéuticas disponibles.

f) Valorar la calidad de las vacunas alergénicas utilizadas en el tratamiento. Esto constituye un factor crucial para conseguir la máxima eficacia posible a partir de esta forma de tratamiento. Siempre que sea posible, se deben utilizar alérgenos estandarizados.

g) Valorar el costo y duración de cada forma de tratamiento constituye otra cuestión importante a tener en cuenta.

h) Finalmente, se debe evaluar el riesgo derivado de la enfermedad alérgica y de las distintas modalidades terapéuticas.

En todo caso, la OMS deja establecido de forma categórica que **"el tratamiento de las enfermedades alérgicas se basa en el Control Ambiental, la Farmacoterapia, la Inmunoterapia y la Educación del paciente, y que la Inmunoterapia, cuando está indicada, debe ser utilizada en combinación con todos los otros tratamientos con el objetivo de que el paciente se vea tan libre de síntomas como médicamente sea posible"**. (2) Resulta por tanto falaz la disyuntiva "Inmunoterapia versus Farmacoterapia" que en ocasiones se plantea. Ambas son formas de tratamiento complementarias y no mutuamente excluyentes. Así pues, y con el objetivo declarado que el paciente se vea tan libre de síntomas como médicamente sea posible, a la hora de plantear el uso de Inmunoterapia debe establecerse un doble enfoque Global y Dinámico:

Global: Teniendo en cuenta:

Una serie de medidas específicas e inespecíficas de Control Ambiental, con un doble objetivo preventivo Secundario (evitar el contacto del paciente con aquellos alérgenos ambientales a los cuales ya está sensibilizado) y Primario (evitar el desarrollo de nuevas sensibilizaciones).

La consideración de la Inmunoterapia como la piedra angular del tratamiento etiológico, y la farmacoterapia, como soporte para conseguir la estabilización clínica del paciente mientras la Inmunoterapia va desarrollando sus efectos terapéuticos a medio y largo plazo.

Dinámico: La estrategia diseñada deberá ser revisada periódicamente, puesto que la eficacia del tratamiento producirá una reducción progresiva de las necesidades terapéuticas. (56)

Indicaciones Terapéuticas de la IT

Las indicaciones terapéuticas de las Vacunas Alergénicas son las siguientes:(57)

- Cuando el paciente presente más de un órgano (conjuntiva, nariz o bronquios) afectado, o cuando tenga afectación de las vías aéreas inferiores (asma), siempre y cuando: No existan contraindicaciones específicas.

- El/los alérgeno/s responsable/s sea/n causa fundamental del proceso.

- El alérgeno esté bien caracterizado.

En los últimos tiempos son frecuentes las invocaciones al establecimiento de un tratamiento precoz. La IT no es una excepción en este sentido: la Inmunoterapia debe ser indicada lo más precozmente posible, con el fin de contribuir a controlar el proceso inflamatorio. En los casos de afectación exclusiva de las vías aéreas la aplicación de la IT depende de:

- Severidad y/o duración de los síntomas. Por ejemplo, en rinitis causadas por pólenes, la Inmunoterapia estará indicada, no sólo en aquellos pacientes que tengan síntomas intensos y molestos, sino también en aquellos alérgicos a más de un polen de estación no coincidente, o en los alérgicos a un polen de estación prolongada (ej.: Parietaria).

- Que los síntomas no se controlen adecuadamente con tratamiento farmacológico exento de efectos adversos a largo plazo.

- Que el paciente no desee seguir un tratamiento farmacológico prolongado. En este sentido, debe recordarse nuevamente que el **único tratamiento capaz de alterar el curso natural de la Enfermedad Alérgica es la Inmunoterapia**. Por tanto, su no-utilización cuando estuviera indicada, podría conducir a la acentuación de las manifestaciones clínicas y por consiguiente, una progresivamente mayor necesidad del uso de fármacos.

La decisión de inicio de inmunoterapia se hará en base al cumplimiento de requisitos previos (TABLA 2) y a las indicaciones (TABLA 3) y contraindicaciones en el caso particular de cada paciente. (57)

Requisitos previos al inicio de inmunoterapia.

1. Existencia demostrada de una enfermedad mediada por IgE: pruebas cutáneas positivas y/o IgE específica en suero.
 2. Evidencia de que la sensibilización específica está implicada en los síntomas mediante prueba de provocación con el/los alérgenos relevantes si fuera necesario.
 3. Caracterización de otros factores desencadenantes que pueden estar implicados en los síntomas.
 4. Gravedad y duración de los síntomas:
 - Síntomas subjetivos.
 - Parámetros objetivos (como absentismo escolar o laboral).
 - Parámetros de función pulmonar: debe excluirse a pacientes con asma grave.
 - Monitorización de la función pulmonar por pico-flujo.
 5. Respuesta de los síntomas al tratamiento no inmunológicos:
 - Respuesta a la evitación del alérgeno.
 - Respuesta a la farmacoterapia.
 6. Disponibilidad de vacunas estandarizadas o de alta calidad.
 7. Contraindicaciones:
 - Tratamiento con b-Bloqueantes
 - Otras enfermedades inmunológicas.
 - Inadecuado cumplimiento por parte del paciente.
 8. Factores sociológicos:
 - Coste.
 - Problemas laborales (ocupación, etc).
 - Deterioro en la calidad de vida a pesar de un tratamiento farmacológico adecuado.
 9. Evidencia objetiva de la eficacia de la ITE para el paciente seleccionado (disponibilidad de ensayos clínicos controlados).
-

Tabla 2

Indicaciones de la inmunoterapia específica.

RINITIS ALÉRGICA	ASMA ALÉRGICO
<ul style="list-style-type: none"> • Cuando el tratamiento farmacológico es insuficiente para controlar los síntomas. • Cuando los pacientes no desean realizar un tratamiento farmacológico. • Cuando los pacientes no desean recibir un tratamiento farmacológico a largo plazo. • Cuando el tratamiento médico provoque efectos adversos no deseados. • Cuando se desea modificar el curso natural de la enfermedad alérgica con progresión hacia asma bronquial. 	<ul style="list-style-type: none"> • Cuando los pacientes no presenten una forma grave de enfermedad: los valores del volumen espiratorio máximo expulsado en 1 seg (VEMS) deberían ser mayores del 70% del valor esperado después de un tratamiento farmacológico adecuado. • Cuando los síntomas no se controlen de una manera adecuada mediante la evitación del alérgeno y el tratamiento farmacológico. • Cuando los pacientes presenten tanto síntomas nasales como bronquiales. • Cuando los pacientes no desean someterse a un tratamiento farmacológico a largo plazo. • Cuando el tratamiento farmacológico provoque efectos adversos no deseados.

Tabla 3

Contraindicaciones absolutas

- **Enfermedades malignas, inmunopatológicas y/o Inmunodeficiencias primarias o secundarias severas.**
- En pacientes recibiendo **tratamiento con β-bloqueantes** (incluso tópicos), y en aquellos en los que esté contraindicado el uso de adrenalina (ej: enfermedades cardiovasculares). En este último caso, pacientes con grave hipersensibilidad a picaduras de himenópteros constituyen una excepción a esta norma.
- Mal cumplimiento.

Contraindicaciones relativas

- **En Asma severa** que no se controla adecuadamente con farmacoterapia o pacientes con obstrucción irreversible de la vía aérea (FEV1 < 70% del valor predictivo tras un tratamiento farmacológico adecuado). En este último caso, los pacientes con grave hipersensibilidad a picaduras de himenópteros constituyen nuevamente una excepción.
- **Niños menores de 5 años** (excepto el caso de hipersensibilidad a veneno de himenópteros).

Esta es una contraindicación relativa que tiene como fundamento lo siguiente:

Los niños menores de 5 años presentan con frecuencia problemas respiratorios asociados a infecciones virales. Así pues, a estas edades en ocasiones no está suficientemente clara la relevancia clínica de los alérgenos en el proceso que afecta al paciente.

Asimismo, no es infrecuente que niños pequeños evolucionen favorablemente de forma espontánea.

Por todo ello, como norma general parece razonable esperar a que la evolución del problema aclare la situación, antes de iniciar un tratamiento a largo plazo como la Inmunoterapia. Por debajo de los 5 años la tolerancia a la Inmunoterapia puede ser peor. Sin embargo, y aunque, en efecto, **los niños pequeños pueden aceptar peor "que se les pinche", no está**

demostrado que presenten una incidencia mayor de reacciones adversas asociadas a la Inmunoterapia.

Por consiguiente, las indicaciones de la Inmunoterapia por debajo de los 5 años, con las salvedades apuntadas, **deben seguir las mismas consideraciones que para pacientes de mayor edad**, es decir:

-Consideraciones acerca del/los alérgeno/s implicado/s.

-Consideraciones en cuanto al beneficio global que su empleo represente para el paciente.

Existe en todo caso una consideración adicional al respecto: en tanto los resultados de la Inmunoterapia parecen tanto mejores cuanto menos evolucionada esté la enfermedad alérgica respiratoria, la edad no debe constituir una limitación cuando, por lo demás, la Inmunoterapia esté indicada en un paciente concreto.

INDICACIONES DE LA SLIT: SELECCIÓN DE PACIENTES.

Para ser elegibles para SLIT, los pacientes deben tener:

- **Una historia clínica de alergia.** Los pacientes deben tener presencia de síntomas relacionados con enfermedad alérgica, como atopía, rinitis, asma, conjuntivitis, o reacciones provocadas por picadura de himenópteros o alergias alimentarias.
- **Prueba positiva IgE alérgeno específica documentada:** Los pacientes deben tener la sensibilización IgE a un alérgeno demostrado mediante pruebas cutáneas o IgE sérica específica y mostrar una fuerte relación entre los síntomas y la exposición al alérgeno al cual el paciente es sensible. La acción inmunomoduladora mediante la administración de dosis crecientes de alérgenos específicos proporciona protección contra los síntomas de alergia en la exposición natural al alérgeno, pero sólo si el alérgeno es clínicamente relevante. Muchas personas pueden tener anticuerpos IgE (una prueba cutánea positiva o suero IgE específica > 0,35 kU / L), aunque no desarrollan los síntomas, pero es necesario que los síntomas se correlacionen con las pruebas alérgeno específicas.
- **El alérgeno a utilizar para la inmunoterapia debe ser clínicamente relevante para su historia clínica.** Esto es importante, pues la necesidad de iniciar IT depende del grado en que los síntomas pueden ser reducidos por la medicación, la cantidad y tipo de ésta necesaria para controlar los síntomas y del impacto que los síntomas tienen en la calidad de vida. (58-59-60)

CONSIDERACIONES GENERALES

- **La edad no parece ser una limitación.** La SLIT puede ser un tratamiento seguro y eficaz para todas las edades, si la atopía o la alergia es el mecanismo involucrado en la patogénesis de la enfermedad, sin embargo la eficacia en niños menores de 5 años de edad, no está bien documentada. Un meta-análisis mostró que la SLIT es eficaz en niños de 3-18 años de edad con rinitis alérgica, (61) y otros estudios en chicos de 1 a 3 años con asma y rinitis persistente la SLIT demostró ser segura también en ese grupo de edad. (62-63)

- **Los pacientes monosensibilizados son candidatos ideales para la SLIT, y un único alérgeno en SLIT ha demostrado ser eficaz en pacientes polisensibilizados.** Aunque la mayoría de sujetos son pacientes polisensibilizados, pacientes monosensibilizados o sensibilizados concomitantemente a alérgenos sin reacción cruzada, parecerían beneficiarse con la administración de SLIT para un único alérgeno. (229) (43).
- **En la actualidad el uso de la SLIT en la Alergia al Látex, dermatitis atópica, la alergia alimentaria y en alergia por Veneno de Himenópteros es objeto de investigación: se necesitan más demostraciones para apoyar su uso clínico.**

En un estudio con el uso de SLIT con **veneno de abeja** se redujo significativamente la extensión de las reacciones locales en pacientes adultos monosensibilizados, y su perfil de seguridad fue bueno. Las reacciones locales no son una indicación para la inmunoterapia con veneno de abejas y por lo tanto la eficacia de la SLIT debe ser evaluada en pacientes con reacciones sistémicas. (71)

En **dermatitis atópica** la SLIT fue estudiada con un extracto estandarizado de ácaros mostrando eficacia en niños con leve a moderada dermatitis atópica, mientras que el beneficio fue variable en la forma severa. En este estudio se incluyeron niños de 5 a 16 años con dermatitis atópica [Puntuación Dermatitis Atópica (SCORAD) > 7] y sensibilizados a los ácaros del polvo (media de IgE específica a ácaros: 10,6 kU / L) quienes recibieron SLIT durante 18 meses. (72)

Hacen falta estudios adicionales en la dermatitis atópica antes de que se puedan hacer recomendaciones respecto a la efectividad.

Respecto a estudios que muestren la eficacia y tolerancia de la SLIT **en alergia a los alimentos**, se realizó un trabajo con un extracto estandarizado de avellana, donde se evaluaron 23 pacientes alérgicos a la avellana, en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Se observaron reacciones sistémicas en sólo el 0,2% del total de dosis administrada. Después de 8-12 semanas de tratamiento, la eficacia fue evaluada por desafío alimentario doble ciego, placebo-controlados en casi el 50% de los pacientes que recibieron tratamiento activo, sólo el 9% presentaron síntomas objetivos en el grupo placebo con la más alta dosis de prueba de alimentos (20 g).

La IgG4 y los niveles de IL-10 después de la SLIT aumentó sólo en el grupo de tratamiento activo. (73)

La SLIT no debe ser considerada indicación de uso clínico aún, en ninguna de éstas tres enfermedades.

En **alergia al látex** con presencia de urticaria también pueden beneficiarse con la SLIT. (74) En un ensayo abierto diseñado para evaluar la tolerancia, la SLIT (4 días) con un extracto estandarizado NRL que fue seguido por 9 semanas, con un tratamiento de mantenimiento aplicado en 26 pacientes, el desafío con el uso del guante mostró mejoría significativa después de 5 días y 10 semanas de tratamiento ($P = 0,003$, $P = 0,0004$, respectivamente), al igual que la prueba de fricción. (75)

- **SLIT puede ser considerado como tratamiento inicial ya que el incumplimiento del tratamiento farmacológico no es un requisito previo esencial para el uso de ella.**
- **No hay indicación alguna para el tratamiento de la hipersensibilidad-no mediada por IgE (por ejemplo, la sensibilidad al níquel), con la SLIT.**
- **SLIT puede ser propuesto como un tratamiento precoz en la estrategia terapéutica de la alergia respiratoria. (63) (67) (69)**

En asma: Los pacientes alérgicos a los ácaros pueden ser candidatos para la SLIT si tienen síntomas significativos de rinitis o asma cuando son expuestos a los alergenos de ácaros domésticos. Un meta-análisis de DBPC-RCT evaluó la eficacia de SLIT en el tratamiento del asma alérgica en niños. Se evaluaron nueve estudios que informaron que los 441 niños con asma alérgica que habían concluido el tratamiento, con extractos estandarizados (principalmente de ácaros), se les realizó una evaluación clínica al finalizar tratamiento con SLIT; redujeron tanto la puntuación de los síntomas como el uso de medicación de rescate en comparación con el grupo placebo. (63)

En Rinitis Alérgica: La SLIT es un tratamiento eficaz para la rinitis alérgica y, potencialmente, puede modificar la enfermedad. Los beneficios clínicos pueden ser sostenidos años después de la interrupción del tratamiento, puede prevenir el desarrollo nuevas sensibilizaciones alérgicas y reducir el riesgo para el desarrollo futuro de asma en algunos pacientes. Al igual que en el asma, la SLIT debe considerarse : 1) Si a pesar de las medidas farmacológicas y no farmacológicas; los síntomas son persistentes o graves, 2) si los medicamentos causan efectos secundarios inaceptables, 3) si los pacientes o sus padres no quieren el uso de corticosteroides intranasales, o 4) la rinitis se presenta concomitantemente con el asma. Una vez más, la inmunoterapia con alergenos sólo debería considerarse si hay evidencia clara de una relación entre los síntomas y la exposición a un alergeno al cual el paciente es sensible. (67-69)

EXISTEN INDICACIONES ESPECIALES PARA SLIT EN LOS SIGUIENTES PACIENTES:
(76)

- **Pacientes en quienes la farmacoterapia produce efectos secundarios indeseables.**
- **Pacientes insuficientemente controlados con la farmacoterapia habitual**
- **Pacientes que han presentado reacciones sistémicas durante la inyección de inmunoterapia específica subcutánea.**
- **Pacientes que muestran pobre cumplimiento o que rechazan las inyecciones.**
- **Los pacientes no controlados con un tratamiento farmacológico óptimo (Enfermedad respiratoria crónica severa).**

- **Los pacientes que no quieren estar con farmacoterapia en forma constante o a largo plazo.**

SLIT: PRESCRIPCIÓN Y TÉCNICA DE ADMINISTRACIÓN

Dado que la SLIT es autoadministrada, se recomienda que la prescripción y formulación de tales tratamientos se realicen solamente por un médico con formación en alergia. Se debe instruir a los pacientes para que sigan cuidadosamente las instrucciones de la pauta de administración proporcionada por el médico y para que acudan regularmente a la consulta para la supervisión del tratamiento.

La pauta de administración varía, pero implica **una fase de aumento de dosis gradual o de inducción**, donde la vacuna se administra a dosis crecientes, y **una fase de mantenimiento**, donde se administra a dosis máxima dos o tres veces por semana. (2) La cada vez mejor caracterización de los extractos alergénicos ha permitido llevar a cabo estudios adecuadamente diseñados en los que se ha visto que la SLIT puede ser administrada sin necesidad de fase de inducción, tal y como tradicionalmente se venía haciendo. (77-78). Además, la SLIT se puede administrar bien de forma perenne o en pautas rápidas.

Las dosis de alérgeno utilizadas en estudios clínicos son entre 5 y 20 veces la dosis requerida como eficaz en la inmunoterapia subcutánea. En el documento ARIA se recomienda una dosis acumulada entre 50 y 100 veces mayor que la SCIT. (4)

La administración de la SLIT puede llevarse a cabo mediante dos métodos: eliminando **el producto tras un tiempo bajo la lengua o ingiriéndolo**. El primer método ha sido descartado por no demostrar eficacia clínica, solamente el segundo método es el aceptado actualmente, con buen nivel de evidencia respecto de la eficacia.

Es importante definir qué es lo que se trata de decir cuando hablamos de eficacia en el caso de la inmunoterapia específica con alérgenos, y es así que hablamos de eficacia cuando obtenemos una reducción del 30% en la puntuación de los síntomas y en el consumo de medicación necesaria para el control de los mismos, todo ello en el periodo de mayor exposición al alérgeno.

EFICACIA CLÍNICA DE LA SLIT. EVIDENCIA CIENTÍFICA

Como en el caso de la SCIT, la evaluación de la eficacia clínica de la SLIT se basa en la evaluación de la gravedad de los síntomas y el uso de medicación de rescate durante la exposición natural a los alérgenos. **Esto requiere la adopción de un diseño metodológico riguroso, que son los estudios Doble-ciego, placebo controlados-randomizados (DBPC-RCT).**

La WAO, (60) (World Allergy Organization) define que un estudio ideal debe incluir:

- **Sólo pacientes monosensibilizados.**

- **Una evaluación de referencia previa de los síntomas, es decir, una segunda temporada de polen, que permita comparar los síntomas en un período de tiempo.**
- **Recuentos adecuados de pólenes en los estudios de sujetos alérgicos al polen.**
- **Determinación del cálculo del tamaño de la muestra para que el estudio tenga suficiente rigor científico.**
- **Una evaluación equilibrada en la puntuación de los síntomas/medicación.**
- **Una adecuada duración del estudio y adecuada dosis de alérgeno.**

De los ensayos recientes sólo unos pocos cumplen los criterios mencionados anteriormente. Por lo tanto, la mayoría de los ensayos aleatorios- controlados publicados (ECA) pueden ser considerados como sugestivos, más que demostrativos. No obstante, los ECA en su conjunto proporcionan una información relevante y confiable.

Hasta junio de 2009, se publicaron unos 60 estudios DBPC-RCT de SLIT, de los cuales **41 se realizaron con extractos de polen o ácaros del polvo de casa**. En la mayoría de estos estudios la dosis del alérgeno, la duración y la selección de los pacientes, fue heterogénea, **cuarenta y ocho ensayos proporcionaron en general resultados positivos y 12 fueron totalmente o casi totalmente negativos**.

En la Tabla 4 se muestran los 60 DBPC-RCT realizados desde 1986, cuando apareció el primer ensayo controlado. (20) Del total de éstos, 26 ensayos, fueron realizados con extractos de polen de pastos, 15 con los ácaros, 5 con Parietaria, 3 con epitelio de gato, y los 11 ensayos restantes con extractos de otros pólenes. La duración de los ensayos osciló entre 4 meses y 4 años, 19 de ellos con una duración de 6 meses o menos. La mayoría de los estudios se llevó a cabo en pacientes con rinitis o rinitis más asma asociada. Sólo unos pocos estudios (79) (80) (81) (82) (83) (84) (85) se diseñaron específicamente para evaluar la eficacia en el asma, y un estudio para conjuntivitis alérgica. (86)

La dosis utilizada en los ensayos clínicos, osciló entre 5 y 375 veces la utilizada en un curso equivalente de SCIT, pero la dosis mensual y la dosis acumulada de los principales alérgenos fue en gran parte variable de un ensayo a otro. La mayoría de los ensayos clínicos utilizaron tradicionalmente la evaluación de puntuación de los síntomas (graduada de 0 a 3), además el registro de las dosis de los medicamentos de rescate.

En algunos ensayos, fueron aplicados otros parámetros de evaluación, incluyendo una escala analógica visual (EAV), un score combinado, de días libres de síntomas y de días libres de medicación. De los 60 DBPC-RCT, 18 enrolaron más de 100 pacientes. De éstos, diez presentaban un cálculo formal del tamaño de la muestra. (87) (88) (84) (89) (90) (91) (92) (93) En veinte DBPC-RCT participaron sólo pacientes pediátricos (menores de 18 años de edad). Como se muestra en la tabla 4 en la mayoría de los ensayos, los resultados fueron en general positivos para uno o más de los parámetros investigados. Por otra parte, había 4 estudios totalmente negativos (94) (95) (89) (96) y 8 ensayos informaron una eficacia clínica parcial o insignificante. (97) (98) (99) (100) (101) (102) (84) (91).

Durante los **últimos 3 años**, fueron publicados DBPC-RCT bien diseñados que incluyen varios cientos de pacientes y el uso de tabletas de polen estandarizado de gramíneas, (103) (87) (88) (90) (104) (93). En éstos estudios la magnitud del efecto, se definió por la reducción de los síntomas y del uso diario de la medicación de rescate en comparación con placebo, se comunicó una reducción de un 16% y 28%, (87) un 30% y 38%, (88) un 35% y 46%, (90) un 28% y 24%, (104) un 24% y 34%, (93) respectivamente.

Todos estos trabajos siguieron criterios metodológicos rigurosos, con cálculos y análisis estadísticos, y resultados claramente definidos. Hasta ahora, estos grandes ensayos

representan la mejor evidencia disponible sobre la eficacia de la SLIT. **Según estos estudios, se observó que la eficacia de SLIT es dependiente de la dosis** y la dosis óptima de mantenimiento mensual para las gramíneas se identificó en alrededor de 600 microgramos del alérgeno mayor (s). Un gran DBPC-RCP (89) con extracto de hierba, con 164 pacientes, examinados y seleccionados por los investigadores y especialistas de un departamento de alergia de la universidad, no demostró ninguna diferencia entre el grupo activo y el placebo. En otro ensayo de gran tamaño con extracto de hierba, (91) se vio una diferencia significativa en las puntuaciones de la rinitis sólo para los pacientes sin asma.

La mayoría de los DBPC-RCT fueron diseñados para evaluar la eficacia de la SLIT en la rinoconjuntivitis y donde la presencia de asma fue evaluada en forma secundaria. **Sólo 8 estudios fueron diseñados específicamente para evaluar el efecto de la SLIT en asma**, (15) (80) (81) (82) (103) (83) (84) (85) y la mayoría confirmó un efecto benéfico significativo sobre la reducción de los síntomas y / o la ingesta de medicamentos. En los 3 estudios de asma donde se informaron resultados negativos, (103) (83) (84) los pacientes estaban casi completamente libre de síntomas de asma al enrolarse en el estudio y así permanecieron durante el curso del mismo, por lo que la falta de eficacia no está debidamente justificada.

Sólo dos DBPC-RCT evaluaron la eficacia de la SLIT con múltiples alérgenos sin reacción cruzada entre sí. (105) (106). El primero de estos utilizó extractos de pasto y extracto de oliva, y confirmaron la eficacia de la SLIT en la rinitis. El segundo comparó la eficacia de la SLIT con polen de pasto solo versus extracto de mezcla de 9 pólenes y se encontró que el **tratamiento con un solo alérgeno tenía más efecto sobre los parámetros inmunológicos que con múltiples alérgenos**.

La conclusión es que la SLIT es eficaz aunque esta eficacia difiere según el tipo de alérgeno.

(Tabla 4) Estudios doble ciego-placebo controlado. Desde el año 1986 a 2009.

Placebo-Controlled Studies

Author ⁰⁻⁶ , Year	Age range	Patients A/P ⁺	Dropout A/P ⁺	Allergen	Duration	Dose Preparation	Dose vs SCIT	Disease**	Manufacturer	Main Positive Results	No Change
Scadding ² , 1986		20/20	0/0	HDM			NA	R		Reduction in symptoms in 72% patients	
Tari ³ , 1990	5-12	30/28		HDM	18 m	15.4 mg Der p 1/m Aqueous/phenol	5	RA	ALK	Symptom score 12 m: ($P < 0.05$); 18 m: ($P < 0.001$). Drug score 20%	
Nelson ⁴ , 1993	20-55	20/21		Cat	3.5 m	1.2 mg Fel d 1/m	40	RA	HS	Drugs/symptoms not evaluated	Symptoms on challenge
Sabbah ⁵ , 1994	13-51	29/29		Grass	4 m	210 µg Dac g 5 glycerosaline	50	R	STA	Rhinitis ($P < 0.05$) Ocular ($P < 0.01$) Drugs ($P < 0.01$)	Patient's assessment $P = 0.16$
Feliziani ⁶ , 1995	14-48	18/16	0/0	Grass	4 m	19 µg grass/m glycerol-phenol	6	RA	ALK	Symptoms Asthma ($P = .026$); Rhinitis ($P = .01$) Overall ($P = 0.008$), Medications: Overall ($P = .002$) Asthma ($P = .049$) Rhinitis ($P = .002$)	
Troise ⁷ , 1995	17-60	15/16	0/0	<i>Parietaria</i>	10 m	1 µg Par j 1/m	20	R	ALK	$P < 0.05$ VS placebo in pollen season	Monthly clinical score
Hirsch ⁸ , 1997	6-16	13/14		HDM	1 year	48 µg Der p 1/m Cumulat: 570 µg Glycerol	5	RA	ALP	$P = 0.05$ vs placebo for asthma only	Medication score, Rhinitis score, Self assessment
Passalacqua ¹³ , 1998	15-46	10/10	0/1	HDM (monoid)	2 years	18.000 AU/m Tablets	20	R	LOF	Rhinitis symptoms in winter ($P < 0.05$). Meds not assessed	
Vourdas ¹¹ , 1998	7-17	34/32	1/2	Olive	2 season	1,215 µg Ole c 1/m Glycerophenol	300	RA	STA	Dyspnea score (0.04 1 st year and 0.03 2 nd year). Conjunctivitis $P < 0.05$ 2 nd season.	Medication score, PEF, Rhinitis score, Global assessment
Clavel ⁹ , 1998	8-55	62/58		Grass	6 m	288 µg Phl p 5/m Aqueous	100	R	STA	Medication score ($P < 0.01$), Oral steroids ($P < 0.05$), Asthma symptoms ($p = 0.02$)	Rhinitis score, Conjunctivitis score
Horak ¹⁰ , 1998	16-48	18/16		Birch	4 m	62 µg Bet v 1/m Glycerophenol	NS	R	ALK	Anterior rhinomanom. Vienna Challenge Chamber. Symptom-medication not evaluated	
Hordijk ¹² , 1998	18-45	27/30		Grasses	6 m	4,250 BU/m Glycerinated	NS	R	ART	Symptom decreased 29% at peak season (0.03)	Medication score, Symptom score whole season

(Continued)

Tabla 4 (1)

Immunoterapia sublingual

Continued												
Author ^(ref) , Year	Age range	Patients A/P *	Dropout A/P*	Allergen	Duration	Dose Preparation	Dose vs SCIT	Disease**	Manufacturer	Main Positive Results	No Change	
Bousquet ¹⁵ , 1999	15-37	32/33	17/18	HDM	2 years	300 µg Der p 1/m Glycerosaline	200	A	STA	at 24 months asthma symptoms (0.02), FEV ₁ (0.01), PEF, (0.01), QoL.	Mean daily drug score; asthma symptom score; patients evaluation	
Passalacqua ¹⁴ , 1999	15-42	15/15	1/2	<i>Parietaria</i>	8 m	3.6 µg Par j 1/m, Cumulat: 16 µg, Glycerophenol	7	R	ALK	vs baseline: symptoms (P = 0.16) drug intake (P = 0.08)		
Pradalier ¹⁷ , 1999	6-25	60/59	2/4	Grass	5 m	255 µg Phl p5/m Cumulat: 935 µg, Glycerophenol	150	RA	STA	Asthma symptomatic days (0.02); % patients with asthma (0.05); ocular symptoms (0.05); albuterol (0.01).	Total medication score; oral steroids (P 0.059); patients' assessment	
La Rosa ¹⁸ , 1999	6-14	20/21	4/4	<i>Parietaria</i>	6 m 2 seasons	2,730 µg Par j 1/m Cumulat: 52.5 mg Glycerophenol	375	RA	STA	Rhinitis score 2 years (0.02)	Medication scores, Rhinitis score 1 st year	
Purello ¹⁶ , 1999	14-50	14/16	0/0	<i>Parietaria</i>	8 m	1.5 µg Par j 1/m Cumulat: 12 µg	3	RA	ALK	Rhinitis and asthma scores (P = 0.01); medication score (P = 0.05)		
Pajno ²¹ , 2000	8-15	12/12	0/3	HDM	2 years	10.4 µg Der p 1/m Cumulat: 360 µg Aqueous	4	A	ALK	Asthma symptom score 2 nd year (P < 0.01) night symptom (0.01) medication score 1 st and 2 nd year (<0.01) VAS 2 nd year (<0.01)	Asthma symptoms 1 st year; VAS 1 st yr	
Guez ²⁰ , 2000	6-51	38/37	8/15	HDM	2 years	91 µg Der p 1/m Cumulat: 2.2 mg Aqueous	2	R	STA	Higher dropout rate in placebo	Total symptom score, Medication score, VAS score	
Caffarelli ²² , 2000	4-14	24/20	0/4	Grass (monoid)	3 m	12,000 AU/m, 37,000 AU	5	RA	LOF	Total symptom score (<.05), Asthma score (<.05), Symptom-med scores for high pollen count.	Medication score, Ocular score	
Yukse ¹⁹ , 1999	5-15	21/18	NS	Grass	4 m	Cumulat 210 µg Dac g 5 Glycerosaline	NS	RA	STA	Antihistamine (<0.05), Rhinitis score (<0.01), Overall efficacy by physician (P = 0.04)	Beta2 use, Asthma scores, PEF	
Ariano ²³ , 2001	19-50	10/10	0/0	Cypress	8 m	30,000 RU/m, Cumulat 300,000, Glycero-Aqua	5	RA	ANA	Symptoms and medications score (<0.05)		

(Continued)

Tabla 4 (2)

Immunoterapia sublingual

Continued												
Author ^(ref) , Year	Age range	Patients A/P *	Dropout A/P*	Allergen	Duration	Dose Preparation	Dose vs SCIT	Disease**	Manufacturer	Main Positive Results	No Change	
Smith ³⁵ 2004	18-60	49 1 year, 46 2 years, 46 placebo	35	Grass	1 year, 2 years	329 µg Dac g 5/m Solution-tablets	300	R	STA	2 nd year: sneezing (0.05) and rhinorrhea (0.001)	Nasal score 1 st year: Drug scores all study	
Rolinck-Werninghaus ³⁶ 2004	3-14	39/38	1/1	Grass	3 years	6 µg major/m Glycerophenol	NS	RA	ALK	Drug score (.025), Symptom+drug score (0.049)	Ocular, nasal, bronchial symptom score	
Bowen ³⁷ 2004	6-52	36/40	8/11	Ragweed 3 doses	4 m	3.1-9.4 mg Amb a 1 /m Solution	NS	R	STA	Sneezing and itching (0.04); investigator's evaluation	Drug score Conjunctivitis score	
Durham ⁴¹ 2006	18-66	569/286	39/26	Grass 3 doses	6 m	15 µg (136 pts), 150 µg (139 pts), 450 µg (294 pts), Phl p 5/m Tablets	NS	R	ALK	Drug score -28% (0.012); Symptoms -21% (0.002); QoL . Only highest dose	Symptoms and drug scores for the 2 low doses	
Passalacqua ⁴⁰ 2006	14-56	34/34	6/6	HDM (monoid)	2 years	8.000 AU/m Tablets	10	R	LOF	1 st year: total symptoms (0.03), obstruction (0.05), medication (0.03). 2 nd year: medications (0.03); General wellbeing	Symptom score and obstruction at 2 nd year. Satisfaction profile.	
Niu ³⁸ 2006	6-12	56/54	7/6	HDM	6 m	320 µg Der p 1/m Cumulat 1.7 mg, Glycerosaline	100	A	STA	Nighttime (.002), daytime (.009), total (.01) asthma score; FEV ₁ , FVC vs baseline (<.05). Global assessment	Oral steroids, PEF (0.07), FEV ₁ and FVC between groups	
Dahl ³⁹ 2006	18-64	74/40	13/8	Grass	5 m	450 µg Phl p 5/m, Cumulat. 2.7 mg, Tablets	NS	RCA	ALK	RC symptom -37% (.004), RC drugs -41% (.03), Well days -52% (.004)	Asthma symptoms and medications	
Valovirta ⁴² , 2006	6-14	65/33	8/6	Hazelnut, birch, elm (two doses)	18 m	Weekly dose of major allergens, group 1 3.6 µg, group 2: 30 µg	NS	RC	ALK	With higher dose: total symptoms (.001), nose, lung, eye symptoms during birch season (<.05)	Total drug score, Methacholine, Skin test	
Dahl ⁴³ , 2006	23-35	316/318	42/46	Grass	6 m	450 µg Phl p 5/m, Cumulat. 2.7 mg, Tablets	NS	RC	ALK	RC symptom -30% (.001), RC drugs -38% (.001), Well days -52% (.004), VAS		
Luc ⁴⁴ 2006	6-12	10/10	0/0	HDM	8 m	Cumulat: 1.7 mg Der p 1, Glycerosaline	NS	A	STA	Night symptoms (.04) vs pl Day symptoms (.04), FEV ₁ , drugs (.01) vs b/line	Day symptoms, drugs, FEV ₁ , PEF vs placebo	

(Continued)

Tabla 4 (3)

Immunoterapia sublingual

Continued												
Author ^(ref) , Year	Age range	Patients A/P *	Dropout A/P*	Allergen	Duration	Dose Preparation	Dose vs SCIT	Disease**	Manufacturer	Main Positive Results	No Change	
Palma-Carlos ⁴⁵ 2006	19-43	17/16	4/9	Grass(monoid)	2 years	8,000 AU/m Tablets	NS	RC	LOF	Conjunctivitis, rhinorrhea, sneezing (<.05) at the 2 nd year; nasal reactivity (.03) at the 2 nd year	Symptoms and nasal reactivity at the 1 st year	
Pham-Ti ⁴⁶ 2007	5-11	55/56	11/8	HDM	18 m	810 µg Der p 1/m Cumulat 6.9 mg, Glycerosaline	NS	A	STA	SPT (P = 0.01) , QoL (P < 0.01)	Asthma symptoms, Asthma medication, Asthma free days, (low: both groups)	
Vervloet ⁴⁸ 2007	19-60	38/38	2/4	Juniper	4 m , 2 seasons	6 mg Jun a 1/m, Glycero-aqueous	NS	A	STA	1 st and 2 nd season: Nasal steroids (.01), Total medications (.04), IgE and IgG4	Both seasons: Total and single symptom scores. Single medication	
Roeder ⁴⁷ 2007	6-18	108/96	26/24	Grass	2 years	168 µg Lol p 5/m Cumulat: 4.5 mg Solution	NS	RC	ARTU		Mean daily score, Symptom-free days, Medication free days, QoL	
Alvarez-Cuesta ⁴⁹ 2007	16-51	25/25	8/9	Cat	1 year	Cumulat: 17.1 µg Fel d 1 Glycerosaline	2	RC	CBF	Bronchial, nasal, conjunctival symptoms and PEF vs baseline (<.05) at room challenge		
Didier ⁵⁰ 2007	25-47	472/156	59/10	Grass, 3 doses	6 m	240 µg (157 pt)/m, 750 µg (155 pt)/m, 1.2 mg (160 pt)/m Tablets	NS	RC	STA	For 300 & 500 IR, Total/individual symptom/drug scores (<.001); RQLQ; medication-free days		
Horiguchi ⁵¹ 2007	18-50	43/24	2/2	Jap cedar	7 m	6 µg Cry j 1/m Solution. Spit	100	RC	TORI	Symptoms+drugs (<.05); sneezing, obstruction, rhinorrhea (P < 0.05), IgG4		
De Blay ⁵² , 2007	12-41	61/57	8/8	Grass	10 m	250 µg group 5/m Cumulat: 2.5 mg, Solution	NS	RC	ALB	Medications (.02); symptoms in pats without asthma (.01); QoL; IgG4	Global symptoms score, Global medication score	
Moreno ⁵³ , 2007	14-55	51/49	11/9	Olive 1, Grass	10 m	60 µg group 5, 90 µg Ole c 1/m, Solution	NS	RC	ALK	vs 1 st season: eye, nose, lung and total symptoms (<.01); symptom+drugs (.02) VAS (.01); QoL (.01)	Symptom and drug active vs placebo	
Mosges ⁵⁴ , 2007	18-50	48/53	6/5	Grass	9 m	Cumulative 3.5 mg Phl p 5	NS	RC	STA	Nasal+ocular symptom -37% (.03) Eye symptoms -47% (.003)	Nasal symptoms (.08), IgE, IgG4	

(Continued)

Tabla 4 (4)

Author ^(ref) , Year	Age range	Patients A/P *	Dropout A/P*	Allergen	Duration	Dose Preparation	Dose vs SCIT	Disease**	Manufacturer	Main Positive Results	No Change
Panzer ⁵⁵ , 2008	15-50	45/30	4/0	Grass, SLIT or supraling.	1 year	38 µg Lol p 5 /m Cumulat: 456 µg Solution	NS	RC	SEVA	Symptoms -38% (supralingual); -67% SLIT; drugs -67%	IgE; SPT
Okubo ⁵⁶ 2008	25-55	38/23	1/1	Cedar	5 m	2000 JAU	NS	RC	TORI	Symptoms and med better in SLIT in 4 days of season; QoL	Overall season symptoms and medications
Pfaar ⁵⁷ 2008	17-59	94/91	17/9	Grass	2 years	1.2 mg/m, Solution	NS	RCA	ALP	Symptoms + med scores AUC (<.01), VAS	
Wahn ⁵⁸ 2008	4-17	139/139	4/8	Grass	8 m	600 µg major allergen/mo, Tablets	NS	RC	STA	Rhinitis score -28% (.01); Meds -24% (.006); Med. free days (.01)	
Ott ⁵⁹ , 2009	20-50	142/67	3/1	Grass	5 years, 4 seas	Cumulative 1.5 mg major allergen/ season	NS	RC	STA	Combined and symptoms score sig. reduced from 1st seas. Symptoms decrease from -33% to 47% (3 rd season)	Medication score all seasons
Bufe ⁶⁰ , 2009	5-16	126/127	12/7	Grass	6 m	450 µg Phl p 5/m	NS	RC	ALK	Sig reduction in RC symptoms score (-24%), asthma score (-64%) RC meds (-34%), well days (+28%). All P < 0.03	
Stelmach ⁶¹ 2009	6-17	25/25	5/10	Grass	6 m, 2 seas	3.65 mg Phl p 5 cumulat.	NS	A	STA	Sig reduction in asthma score (-40%) asthma med (-10%)	Eye symptoms

Tabla 4 (5)

META-ANÁLISIS

Los meta-análisis disponibles están a favor de la SLIT (rinitis en adultos, asma y rinitis en niños), aunque las conclusiones están limitadas por la gran heterogeneidad de los estudios.

El primer meta-análisis de SLIT fue para la **rinitis alérgica**, incluyó 22 ensayos y 979 pacientes hasta septiembre de 2002. Llegó a la conclusión de que SLIT fue significativamente más eficaz que el placebo, (31) (107)



Metaanálisis:
Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis
(Clinical Based Evidence: 1a)
« La IT sublingual es un tratamiento seguro que reduce significativamente los síntomas y la medicación en rinitis alérgica»

Wilson DR, Torres L, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. Cochrane Review. The Cochrane library issue, 2, 2003.(107)

Se ha realizado recientemente un meta-análisis en el **asma**, con un total de 25 ensayos (abiertos o cerrados) y la participación de más de 1.000 adultos y niños. (108) Este meta-análisis demostró un efecto favorable significativo de la SLIT para la mayoría de las variables consideradas (mejoría general de síntomas, menos uso de medicación, mejoría de la función pulmonar). En otro meta-análisis de (109) SLIT para la **rinitis alérgica en pacientes pediátricos** (4-18 años de edad) en que participaron 10 ensayos y 484 sujetos, demostró que SLIT fue significativamente más eficaz que el placebo, según la valoración de la reducción tanto de las puntuaciones de los síntomas como del uso de medicamentos. Aunque todos los estudios fueron de alta calidad metodológica, hubo una heterogeneidad relevante ($I^2 > 80\%$), debido a la gran variabilidad en el diseño del estudio, la duración, las medidas del resultado y los criterios de inclusión.

Por último, un meta-análisis también fue realizado para **el asma en pacientes pediátricos**.(110) Esta revisión incluyó 9 ensayos DBPC y 441 pacientes, y encontró un efecto favorable significativo de la SLIT tanto en los síntomas de asma como en el uso de medicación de rescate, en este caso, la heterogeneidad de los ensayos fue muy grande ($I^2 > 90\%$). En el meta-análisis se incluye a todos los alérgenos, mientras que solo está disponible la evaluación sistemática de la eficacia de un alérgeno específico para el ácaro del polvo de casa, (111) con resultados positivos.

La eficacia clínica ha demostrado depender de la dosis, esta variable se observó con valor estadístico adecuado, en un estudio DBPC- RCT diseñado para rinoconjuntivitis causada por polen de gramíneas. Por ejemplo, en un estudio doble ciego de 855 adultos con alergias al pasto, la SLIT que usó tabletas de polen de pasto durante aproximadamente dieciocho semanas redujo considerablemente los síntomas de la alergia. (36). Estudios más amplios con resultados bien definidos y un adecuado tamaño de la muestra son necesarios para encontrar la dosis eficaz con otros alérgenos.

Otros estudios también han mostrado beneficio para la rinitis en adultos causada por polen de pasto u otros alérgenos, incluyendo ácaros de polvo y polen de árbol. (59) (113)

Un estudio indica que pueden ser necesarios hasta dos años de tratamiento para óptimos resultados. (114).

Hay 8 estudios abiertos randomizados y controlados que evaluaron la eficacia clínica de la SLIT en comparación con un grupo control que recibió solamente medicación. (115) (116). Estos probaron resultados positivos para los scores clínicos y de medicación pero solo 2 de estos estudios demostraron reducción de la hiperreactividad bronquial inespecífica. (117) (118).

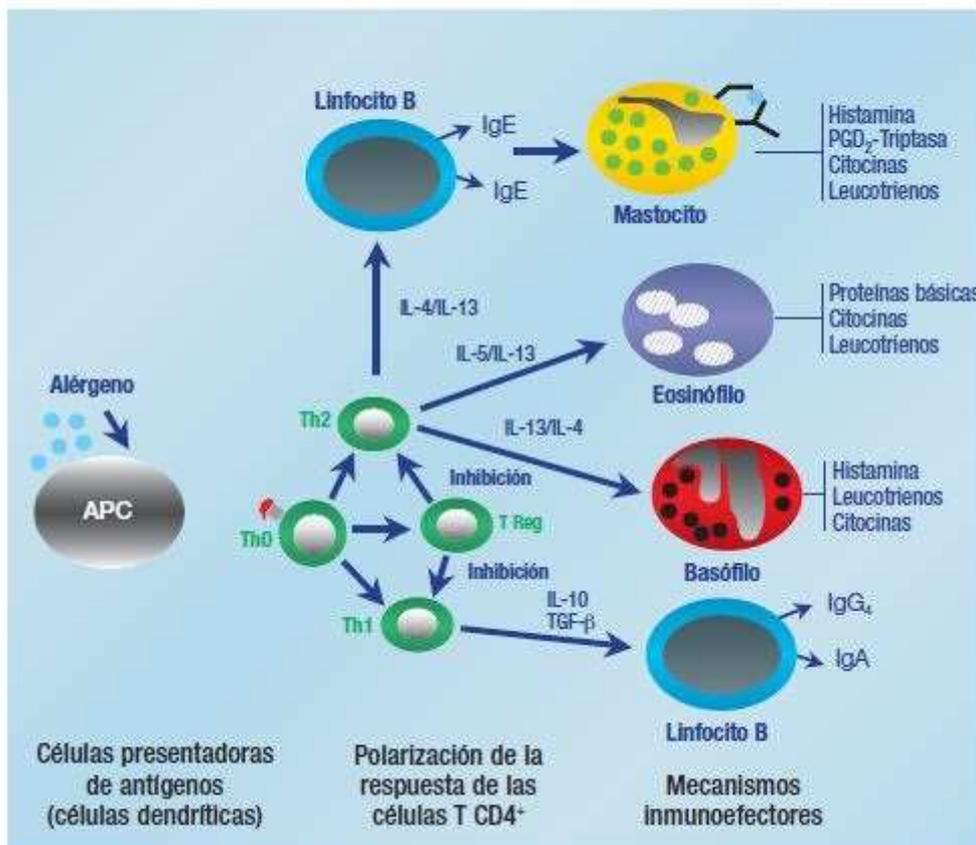
En resumen, los meta-análisis disponibles implican juicios muy heterogéneos, a menudo sin un adecuado cálculo de tamaño de la muestra, sesgos de publicación y discrepancias en la recopilación de datos. (112). Por esta razón los meta-análisis proporcionan sólo una prueba **sugerente, y no concluyente**

INMUNOTERAPIA SUBCUTANEA Y SUBLINGUAL:

Mecanismo de acción

La fisiopatología de la respuesta alérgica inmune es compleja y ha demostrado estar influenciada por muchos factores, como susceptibilidad genética, ruta de exposición, dosis de alérgeno y, en algunos casos, las características estructurales del alérgeno.

MECANISMOS HUMORALES E INMUNOCELULARES RELACIONADOS CON LA ALERGIA DE TIPO I: UNA VISIÓN GLOBAL



La respuesta alérgica inmune requiere sensibilización y desarrollo de respuestas inmunes específicas hacia el alérgeno.

Durante la sensibilización al alérgeno, la mayor parte de las células CD4+ Th2 alérgeno-específicas producen citocinas Th2 (como IL-4, IL-13) que son responsables por el cambio de clase de la cadena pesada épsilon para producción de IgE por las células B, producción de moco, y activación de las células endoteliales por células Th2 y migración tisular de eosinófilos. La IgE sensibiliza mastocitos y basófilos al ligarse al receptor de alta afinidad de IgE (FceRI) expresado en su superficie. Con la interacción del complejo alérgeno-IgE-FceRI los mastocitos y los basófilos se degranulan, liberan aminas vasoactivas (principalmente histamina), mediadores lipídicos (prostaglandinas y cistenil leucotrienos), citocinas y quimiocinas, todos estos eventos caracterizan **la fase inmediata de la reacción alérgica.**

Después de la fase de sensibilización, se observa inflamación alérgica y reacción a las pruebas de reto en los órganos blancos, lo que da lugar al desarrollo de rinoconjuntivitis alérgica, eccema, asma o anafilaxia. Las células T constituyen una amplia población del infiltrado celular en la inflamación alérgica y una respuesta inmune mal regulada aparenta ser un factor patogénico importante.

Los eventos cardinales durante una inflamación alérgica pueden ser clasificados como: **activación, establecimiento en órgano blanco, supervivencia y reactivación, y funciones efectoras de las células del sistema inmune.** Ellas están bajo la influencia de redes de quimiocinas en la piel, pulmón o relacionadas con la nariz, y muestran establecimiento selectivo en órganos blanco. Se observa una supervivencia prolongada de las células inflamatorias alérgicas en los tejidos y una consecuente reactivación en los tejidos subepiteliales.

Finalmente, las células T muestran funciones efectoras, que resultan en la inducción de hiper-IgE, supervivencia de eosinófilos e hiper-producción de moco; y la interacción con células epiteliales bronquiales, células musculares lisas y queratinocitos, lo que causa su activación y apoptosis.

La tolerancia de las células T periféricas a los alérgenos puede superar todos esos eventos patológicos en la inflamación alérgica debido a que ellos requieren activación de células T. La tolerancia periférica de células T se caracteriza por inactivación funcional de la célula al contacto con el antígeno, lo cual persiste por un período extenso de tiempo en un estado sin respuesta. El término anergia se ha usado para describir un fenómeno en el cual la presentación de antígeno a clones de células T en ausencia de CPA profesionales induce a un estado de hipo respuesta. La interacción entre B7 y CD28 determina si se desarrolla una respuesta de células T. (119) (120)

El mecanismo de supresión directa de células T por IL-10 es debido a la inhibición de la coestimulación de CD28. La IL-10 no afecta la respuesta proliferativa de células T que fueron estimuladas con anti-CD3. En contraste, **La IL-10 inhibe significativamente la proliferación estimulada por anti-CD28. Así, la IL-10 suprime solamente esas células T que tienen bajo número de receptores de células T y que requieren CD28 para su proliferación.** De acuerdo a esto, la respuesta de células T en la tolerancia periférica mediada por IL-10 funciona de la misma manera que la definición original de anergia, porque las señales coestimuladoras son suprimidas y las células T reciben una señal débil solamente a través del receptor de células T sin coestimulación.(119) (120)

Se sugiere que **la anergia, ignorancia inmunológica y supresión** no son enteramente distintos y representan mecanismos vinculados que posiblemente involucran los mismos eventos moleculares.

Figura 7 Mecanismos de respuesta normal al reconocimiento antigénico y de anergia clonal.

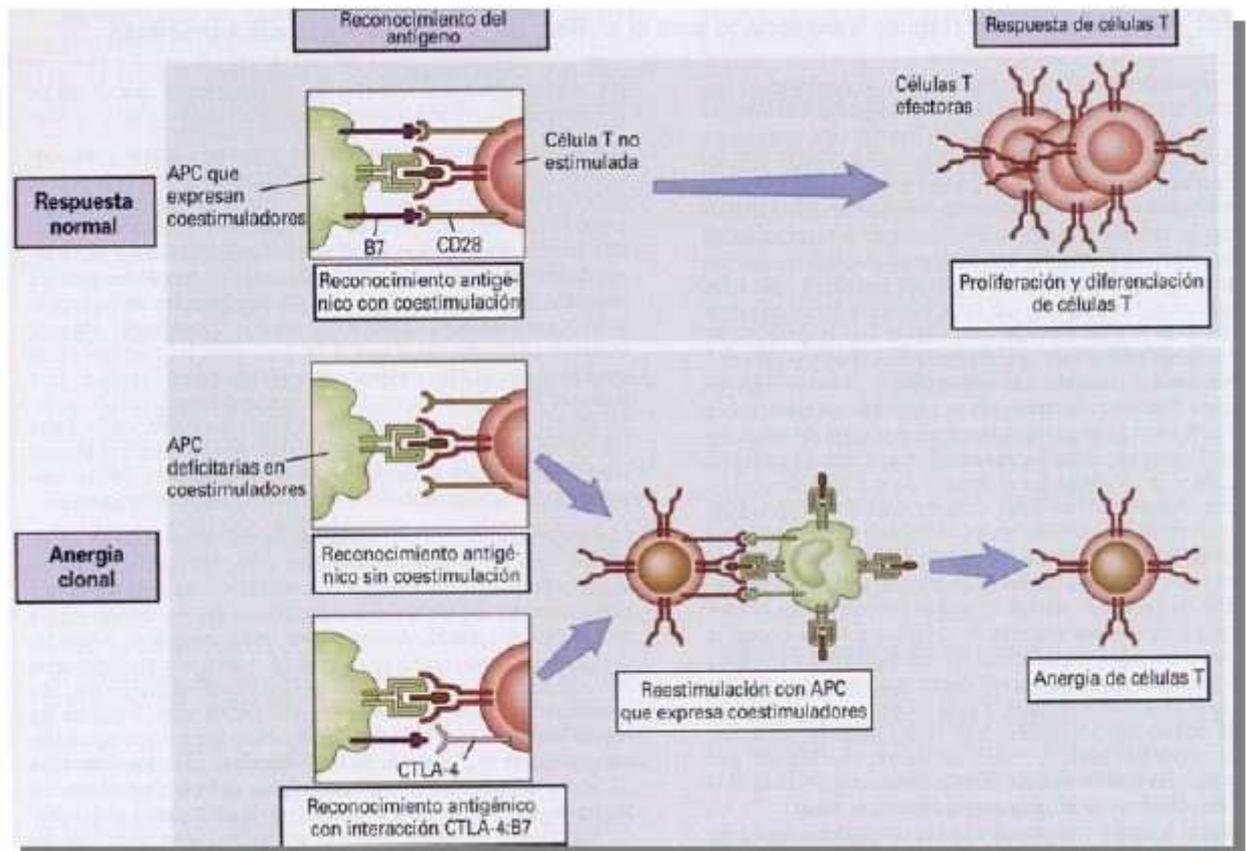


Figura nº 7

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA SCIT

La administración de concentraciones apropiadas de extractos alérgicos ha demostrado ser reproduciblemente efectiva cuando los pacientes son cuidadosamente seleccionados.

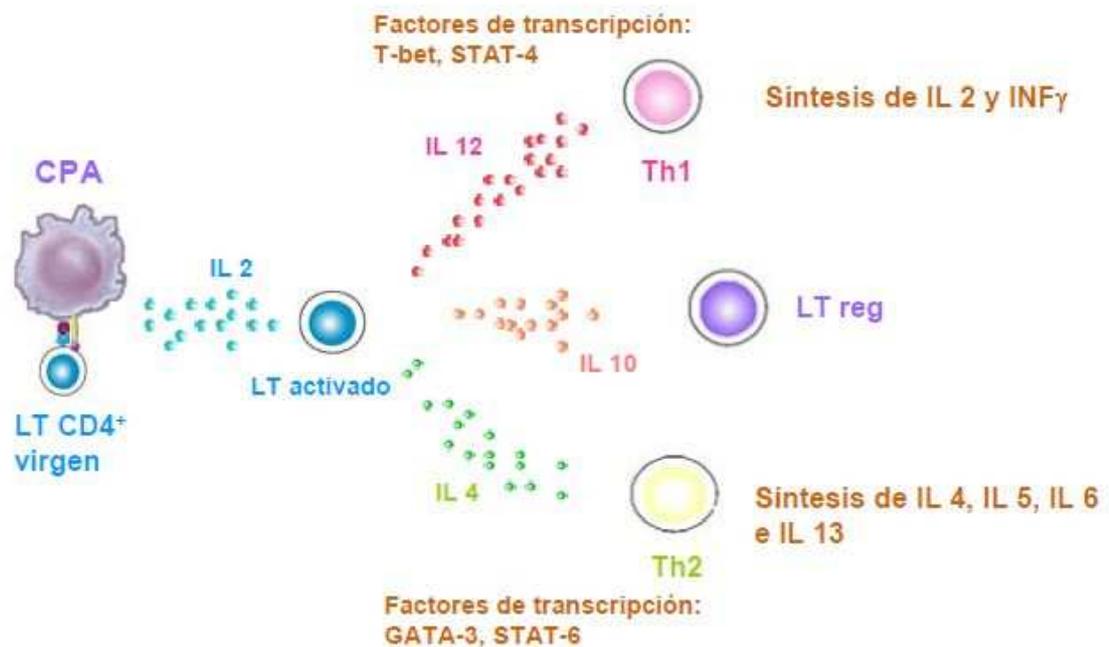
Los mecanismos por los cuales la SCIT tiene estos efectos incluyen la modulación de las respuestas de células B, T y los isotipos de los anticuerpos relacionados; así como, a las células efectoras de la inflamación alérgica, como los: eosinófilos, basófilos y mastocitos.

El evento inicial responsable del desarrollo de enfermedades alérgicas es la generación de células Th CD4+ alérgeno-específicas. Una vez generadas, las células efectoras Th2 producen IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13 y median varias funciones reguladoras y efectoras.

Esas citocinas inducen la producción de IgE alérgeno-específica por células B, desarrollo y reclutamiento de eosinófilos, producción de moco y contracción del músculo liso. Las células Th1 podrían también contribuir en la fase efectora de las enfermedades alérgicas o disminuir la inflamación alérgica, dependiendo del modelo de enfermedad específico y del estadio de la inflamación.

Un nuevo subtipo de células T con función inmunosupresora y perfiles de citocinas distintas a Th1 y Th2 es denominado células T reguladoras-supresoras (T reg). (120)

MECANISMOS RECONOCIDOS DE ACTUACIÓN DE LA INMUNOTERAPIA



Las T reg son capaces de inhibir el desarrollo de respuesta alérgica Th2 y juegan un papel importante en la inmunoterapia alérgeno-específica. (122)

Existen dos poblaciones de **Treg**, las naturales, es decir, las naturalmente seleccionadas por timo con **fenotipo CD4⁺ CD25⁺** y las **células Treg inducibles tipo 1 (Tr1), con fenotipo T CD4⁺ CD25⁺ FoxP3**, éstas últimas están definidas en base a su perfil de citoquinas:

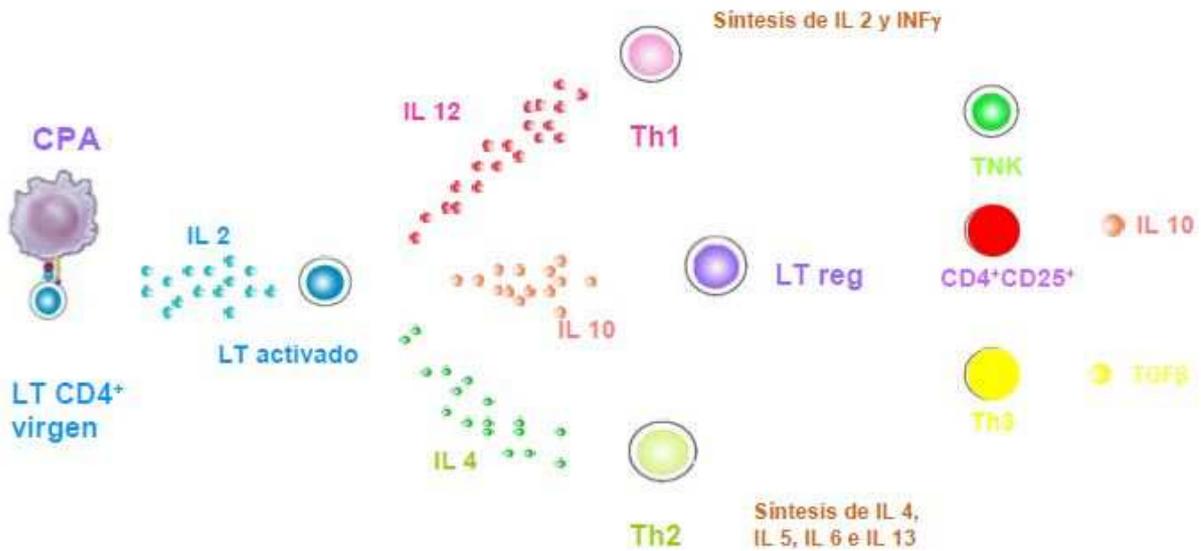
-**las Tr1** las cuales secretan grandes cantidades de IL-10

-**las Th3** caracterizadas por la secreción de TGF- β , citoquinas a través de las cuales ejercen su mecanismo de acción, a diferencia de las Treg naturales.

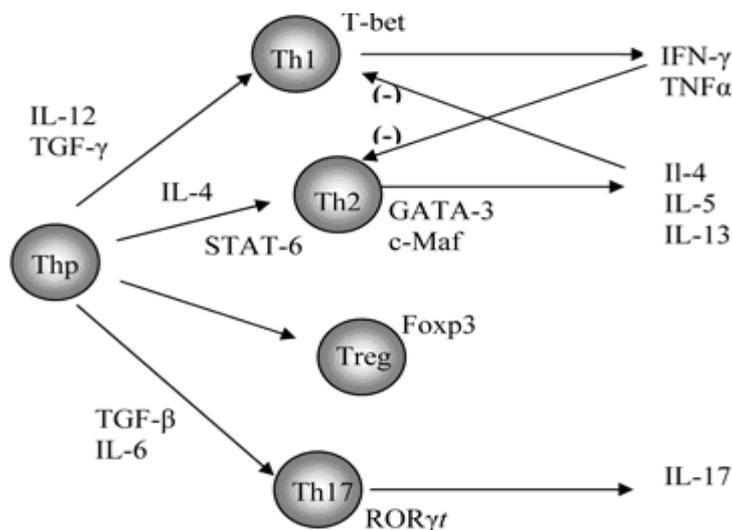
Se desconocen los mecanismos por los cuales las células Treg son generadas en la periferia, sin embargo hay evidencias que del mismo modo que la respuesta Th1/Th2 está polarizada según

el estímulo antigénico, ligado a la concentración antigénica y a la fuerza de interacción, **bajas dosis de un antígeno que forme uniones débiles generará más células Treg.** (121)

MECANISMOS RECONOCIDOS DE ACTUACIÓN DE LA INMUNOTERAPIA



Células T helper precursoras (Thp) pueden derivar en distintas poblaciones de células reguladoras mutuamente excluyentes, Th1, Th2, Th17 y células Treg según las citoquinas predominantes. La presencia de IL-12 promueve el desarrollo hacia la población Th1 a través de la producción de transductores de señales de activación denominado STAT-4, las células Th1 son caracterizadas por la expresión de T-bet y producen IFN gamma y TNF alfa. La IL-4 favorece la evolución a células Th2 vía STAT-6. Esta población está caracterizada por la expresión de GATA-3. Por último el desarrollo de células Th17 o Treg requieren de la presencia de factor de transformación celular β (TGF-β), pero la presencia de IL-6 favorece el desarrollo del fenotipo Th17. Las células Treg están caracterizadas (en ratones) por la expresión de Foxp3. (119) (123).



El balance entre las células T reguladoras alérgeno específicas (Treg) y las células Th2 aparenta ser decisivo en el desarrollo de respuestas inmunes tanto sanas como alérgicas frente a los alérgenos. (122)

Estudios sobre los mecanismos por los cuales la respuesta inmune a antígenos ambientales no patogénicos permiten, ya sea inmunidad no dañina o de tipo alérgico, han demostrado que **si una respuesta inmune es montada, las células Tr1 específicas para alérgenos ambientales comunes, representan de manera consistente el grupo dominante en individuos sanos**. Ellas utilizan múltiples mecanismos supresores, IL-10 y TGF- β como citocinas secretadas, y linfocitos T citotóxicos con antígeno 4 y muerte programada 1, como moléculas de superficie. En contraste hay una gran frecuencia de células alérgeno-específicas Th2 en pacientes con alergia. **La inducción de un estado tolerante en las células (Tperif) periféricas representa un paso esencial en la SIT.**

Además de estos fenómenos en la tolerancia periférica el receptor de histamina 2 juega un papel clave. La histamina participa activamente en la función y activación de los precursores de células dendríticas, así como en sus formas inmaduras y maduras. En el proceso de diferenciación de células dendríticas, el receptor de la histamina 1 (HR1), HR3, y HR4 actúan como un estímulo positivo que incrementa la capacidad de presentación de antígenos, la producción de citocinas proinflamatorias, y la actividad Th1. **En contraste, el HR2 actúa como una molécula supresora de la capacidad de la presentación de antígenos**, suprime la producción de IL-12, aumenta la producción de IL-10 e induce las células T productoras de IL-10. Las células Th1 muestran predominantemente, pero no exclusivamente, expresión de HR1, mientras las Th2 muestran incremento en la expresión de HR2. El HR2 es altamente expresado sobre células Th2 y regula negativamente la proliferación de células T y la producción de IL-4 e IL-13. Las células T son más eficientemente suprimidas por TGF- β en presencia de histamina a través de HR2. El receptor HR1 sobre las células Th1 aumenta el IFN-gama y el daño a los tejidos. (123)

En el cuadro siguiente se resumen las funciones principales de las distintas células T reguladoras que actúan en la IT.

MECANISMOS RECONOCIDOS DE ACTUACIÓN DE LA INMUNOTERAPIA



Célula reguladora	Citocinas producidas	Comentarios
Th1	DNF-gamma, IL 2, CSF-M	Inhíbe desarrollo de Th2, pero no la función de la célula Th2 madura efectora.
Th2	IL 4, IL 5, IL9, IL13, CCL-2, CCL-5.	Respuesta humoral alérgica y frente a parásitos. Inhíbe la diferenciación hacia Th1. Aumenta en asmáticos (alérgicos o no) y en sujetos sanos provocados por alérgenos.
Th3	TGF-beta	Se presenta durante el desarrollo de la tolerancia oral.
T _{RI}	IL 10	Se desarrollan en presencia de IL 10 y producen esta misma citocina. Las T _{RI} han demostrado inhibir la creación de colitis experimental y la respuesta Th2.
T _R	IL 10	Se desarrollan durante el cultivo con DCs produciendo IL 10 e interviene posiblemente en la tolerancia inmune del aparato respiratorio. T _R ha demostrado inhibir el desarrollo de HRB.
CD25 ⁺	IL 10, TGF-beta	Aparecen de forma natural como células reguladoras y están involucradas en la prevención de enfermedades autoinmunes. Estas CD25 ⁺ han demostrado inhibir la respuesta Th2 pero no la HRB.
NKT	IL4, IL13, gamma-IFN, TCR con repertorio restringido	En su forma natural producen grandes cantidades de citocinas. Regulan el desarrollo de enfermedades autoinmunes y parece exacerbar el desarrollo de asma en modelos animales.

Un estudio sobre la respuesta inmune saludable a los alérgenos demostró que las células T CD4+ CD25+ han sido asociadas a remisión espontánea de alergia a la leche de vaca. Los niños que han superado su alergia (niños tolerantes) tuvieron frecuencias mayores de células Treg CD4+ CD25+ circulantes, así como disminución de las respuestas proliferativas in vitro a beta lactoglobulina bovina, comparados con niños que mantuvieron alergia clínicamente activa. Varios estudios han reportado la misma tendencia en otras enfermedades. La respuesta proliferativa in vitro a níquel de células T CD4+ de individuos saludables no alérgicos, estuvo fuertemente aumentada cuando las células CD4+ CD25+ fueron depletadas. (124)

Células T reg CD25+ son caracterizadas por la expresión del regulador transcripcional Foxp3 (FOXP3 en seres humanos) el cual aparenta ser un gen interruptor maestro para el desarrollo y función de las células T reguladoras. El desarrollo espontáneo de inflamación en las vías respiratorias, hiper-IgE y eosinofilia, junto con varias enfermedades autoinmunes en ratones con mutación de foxp3 provee evidencia complementaria de su importancia en la inflamación alérgica. Seres humanos con síndrome de poliendocrinopatía ligada a X son afectados de manera similar y de manera general desarrollan hiper-IgE y dermatitis debido a mutaciones del gen FOXP3. En apoyo a estos hallazgos, se observa una alteración en la regulación de las células T efectoras causantes de enfermedad en las lesiones de dermatitis atópica en asociación con infiltración de células T CD4+ CD25+ FoxP3 deterioradas en la dermis. El rol de las células Treg no se limita a la supresión de células TH2, sino también a la regulación de la respuesta inmune. La tolerancia periférica ocupa múltiples mecanismos para suprimir la inflamación alérgica. (124).

Aparentemente, las células Treg contribuyen al control de la respuesta inmune alérgeno específica en 5 maneras principales:

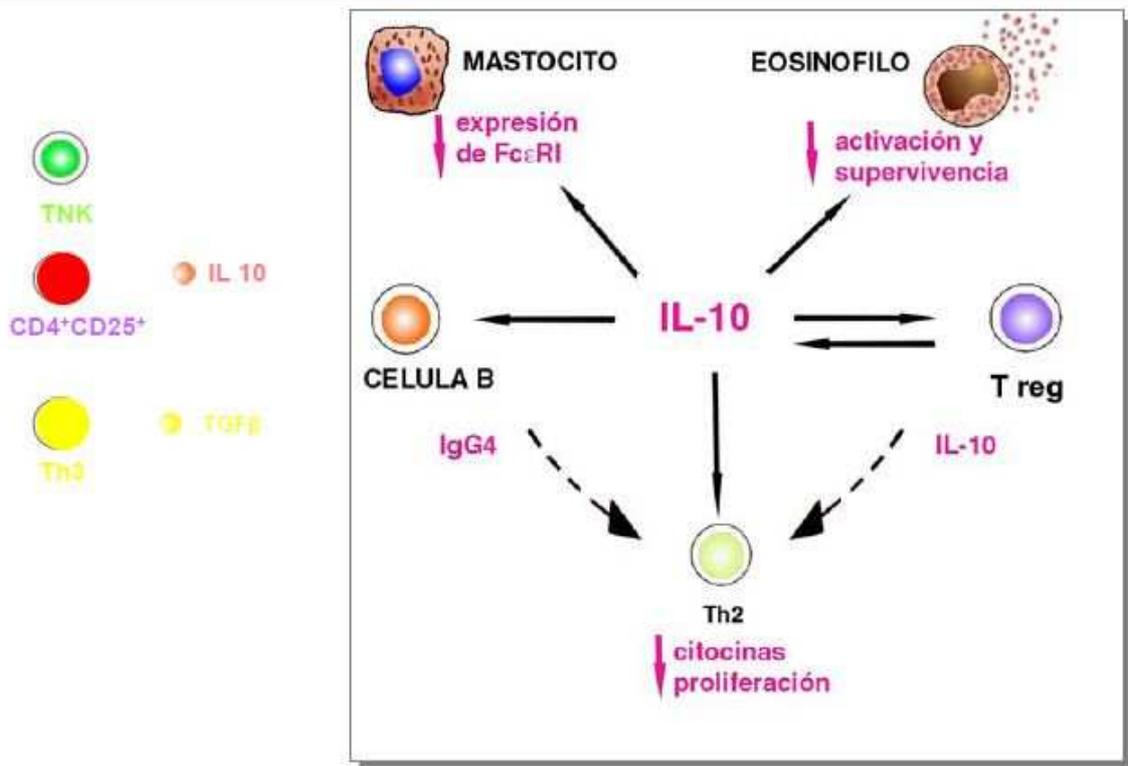
-supresión de las células presentadoras de antígenos, que apoya la generación de efectores TH2 y de células TH1, Tras la puesta en marcha de respuesta inmunológica a la estimulación antigénica, las células

dendríticas no solamente controlan la inmunidad, también mantienen la tolerancia periférica. **Las células dendríticas inmaduras controlan la tolerancia periférica por inducción de la diferenciación de células TR1-like.** La presentación de antígenos en la vía aérea por células dendríticas que expresan IL-10 induce la formación de **TR1-like**, las cuales inhiben respuestas inflamatorias subsecuentes. (125) (126)

-supresión de células TH1 y TH2. En la tolerancia de células T periférica la generación de células Treg alérgeno-específicas, suprimen la proliferación y respuesta a citocinas contra los alérgenos mayores, por acción autócrina aumentada de la **IL10 y TGF- β** . La supresión por estas células puede ser parcialmente bloqueada mediante el uso de anticuerpos neutralizantes contra la IL10 y TGF- β secretados o ligados a membrana. Sin embargo, esas células expresan CD4 y CD25, lo que da lugar a la pregunta si esas son células Tr1 inducibles que se han regulado a CD25 o si ocurren de manera natural células T reguladoras CD4+ CD25+ que producen citocinas supresoras. Además, se ha demostrado que las células Treg CD4+ CD25+ de donadores atópicos tienen una capacidad reducida de suprimir la proliferación de CD4+ Cd25-. **Sin embargo, se ha sugerido que la regulación de células Treg CD4+ CD25+ juega un rol importante en la SIT, y que la generación de células TReg alérgeno-específicas y el incremento en la producción de citocinas supresoras como IL-10 y TGF- β son eventos tempranos esenciales en la IT alérgeno específica.**(127)

-supresión de IgE alérgeno-específica e inducción de IgG4 y/o IgA. La tolerancia de las células T periférica está caracterizada no solo por la generación de células Treg que llevan hacia la supresión de la proliferación de las células T, y la respuesta a las citocinas Th1 y Th2 inducidas por los alérgenos, **sino también por un incremento significativo en la IgG4 alérgeno-específica, así como en la IgG1 e IgA y una disminución en la IgE en la etapa tardía de la enfermedad.** En la inmunoterapia (IT) alérgeno-específica el incremento de anticuerpos IgG4 supuestamente bloquea la presentación de alérgenos facilitada por IgE. (128) (129)

MECANISMOS RECONOCIDOS DE ACTUACIÓN DE LA INMUNOTERAPIA

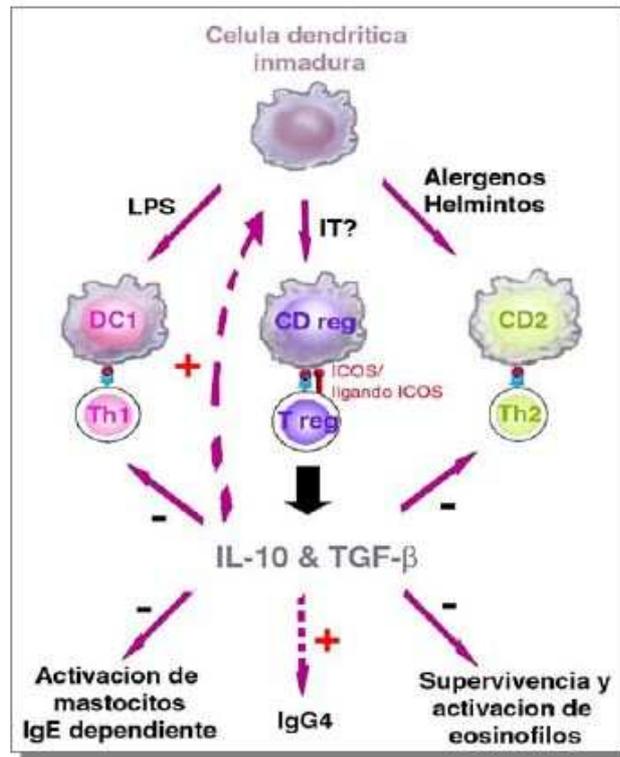


-supresión de mastocitos, basófilos y eosinófilos e interacción con células residentes de los tejidos. Como consecuencia de la regulación de la respuesta inmune alérgico específica hay disminución de la infiltración de los tejidos por los mastocitos y eosinófilos, así como la liberación de sus mediadores incluso los basófilos circulantes. Las células T Reg generadas por la IT específica pueden modular eficientemente el umbral de activación de mastocitos y basófilos, así como disminuir la liberación de histamina mediada por IgE. **La IL-10 reduce la liberación de citocinas proinflamatorias por mastocitos, regula negativamente la función y actividad de los eosinófilos, y suprime la producción de IL-5 por las células Th0 y Th2 restantes.** Una reducción en el número de mastocitos y eosinófilos incluyendo la liberación de mediadores se asocia con el éxito de la IT. (130) (131) (132)

- remodelación. La remodelación en asma es la consecuencia de un proceso excesivo de reparación después de un daño repetido a la vía aérea. Consecuentemente, la pared de las vías aéreas en asma se caracteriza usualmente por engrosamiento y disminución marcada y permanente del calibre de la vía aérea. **Una citocina TReg principal, el TGF-β, es un potente regulador de la función del fibroblasto y miofibroblasto y controla la producción de varias proteínas de la matriz extracelular, incluyendo colágeno y proteoglicanos.** Otros tipos celulares involucrados en la inflamación alérgica como fuentes potenciales de TGF-β incluyen eosinófilos, macrófagos, mastocitos, neutrófilos, células endoteliales y epiteliales, células del músculo liso y fibroblastos. El engrosamiento subepitelial de la lámina reticularis en asma bronquial ha sido relacionado a un incremento en los fibroblastos en correlación con la expresión de TGF-β. El incremento del engrosamiento subepitelial de la lámina reticularis y la producción de IgA en mucosas contra los alérgenos podrían estar relacionados con las células TReg, en un intento de disminuir la exposición a alérgenos y juega un papel en la ignorancia inmunológica.

El TGF- β juega un doble papel en la enfermedad alérgica: suprime las células T alérgeno-específicas y participa en la remodelación de los tejidos. Aún permanece sin ser dilucidado en la inflamación alérgica si la remodelación y los roles supresores del TGF- β muestran un desbalance que agrava la enfermedad en vez de controlar la respuesta inmune. Estas líneas de investigación están siendo desarrolladas en función de avanzar en probables recursos terapéuticos aplicables a las patologías alérgicas. (122).

MECANISMOS RECONOCIDOS DE ACTUACIÓN DE LA INMUNOTERAPIA

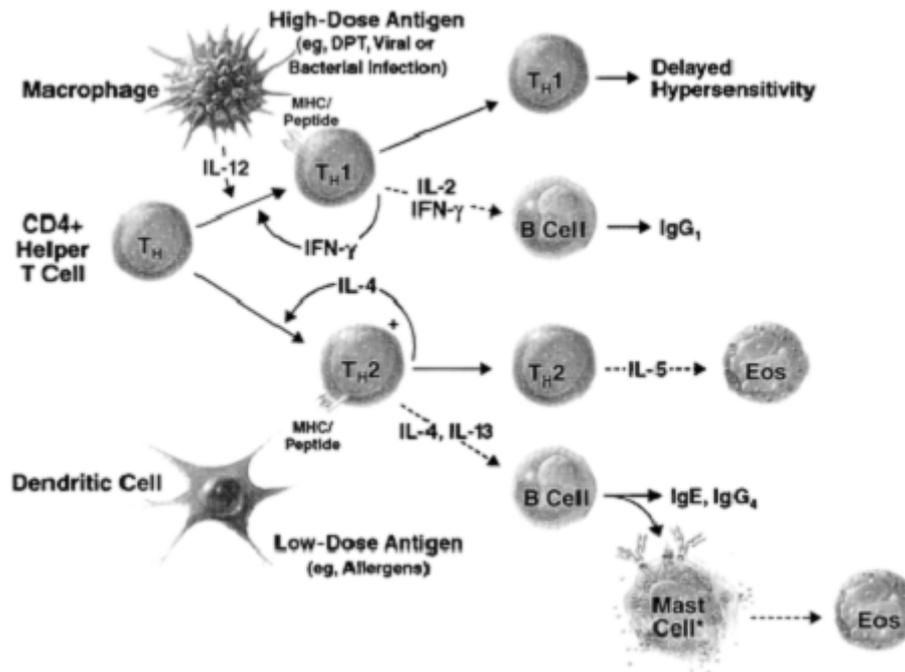


De acuerdo con esto, **la regulación activa surge como un mecanismo esencial para la inducción y mantenimiento de la tolerancia periférica a alérgenos**. Las células T alérgeno-específicas constituyen menos del 0.1% del repertorio total de células T CD4+. El IFN-gama, IL-4 y la IL-10 producidos por células T CD4+ alérgeno-específicas muestran características de Th1, Th2 e IL-10 secretadas por células TR1-like, respectivamente. **Así como en individuos sanos las células TR1 específicas representan el subgrupo dominante contra alérgenos ambientales comunes en individuos alérgicos predomina la alta cantidad de IL-4 alérgeno-específica secretada por células T. La proporción entre células TR1 y Th2 determina el desarrollo de respuesta inmune saludable o alérgica.** Aunque en una baja frecuencia, se comprobó la existencia de células TR1 alérgeno-específicas potencialmente supresoras también en individuos alérgicos. Tanto en individuos sanos y alérgicos se exhiben los 3 grupos alérgeno-específicos –TH1, Th2 y Tr1- en diferentes proporciones, acorde a esto, un cambio en el grupo dominante y el balance entre células TH2 y Treg podrían permitir el desarrollo de alergia o recuperación. (122)

RESPUESTA DE LINFOCITOS B EN LA IT ALERGENO ESPECÍFICA.

Los niveles séricos de IgE e IgG4 delimitan una respuesta inmune alérgica o normal a un alérgeno. La IL-10 es inducida y secretada en aumento por la IT alérgeno específica. **La IL-10 es un potente supresor de la IgE total y alérgeno-específica y**

simultáneamente incrementa la producción de IgG4. La IL-10 genera tolerancia en las células T. En **individuos sanos** la respuesta de anticuerpos al Der p 1 se caracteriza por la **secreción de IgA específica e IgG4, pequeñas cantidades de IgG1 y niveles de IgE casi indetectables.** El incremento de los niveles de IgA e IgG4 específicas coincide con incrementos en niveles de TGF- β e IL-10, respectivamente. (133)



La IgE específica en suero y en la superficie de los mastocitos y basófilos ligadas al Fc ϵ RI en pacientes con alergia es una marca de la enfermedad atópica. **A pesar de que la tolerancia de las células T periféricas es inducida rápidamente durante la SIT, no hay evidencia de tolerancia en las células B al inicio del tratamiento.** La exposición natural a alérgenos relevantes a menudo está asociada con un incremento en la síntesis de IgE. **De manera similar, la SIT frecuentemente incrementa de manera transitoria la IgE específica en suero, seguida por un descenso gradual en un período de meses o años de tratamiento.** En pacientes sensibles al polen, la desensibilización previene la elevación de IgE específica durante las épocas de polinización. Sin embargo, **los cambios en los niveles de IgE no pueden explicar la disminución en la respuesta a alérgenos específicos como resultado de la SIT, debido a que la disminución en la IgE sérica es tardía y no se correlaciona con la mejoría clínica después de la SIT.** (128)

La respuesta de anticuerpos inducida durante la SIT es funcionalmente heterogénea, por lo que resulta conflictivo interpretar los datos en relación con los efectos protectores de IgG. Las subclases de los anticuerpos IgG, en especial la **subclase IgG4**, se piensa que se unen al alérgeno antes de que se unan a la IgE y por consiguiente previene la activación de mastocitos y basófilos. **Sin embargo, la relación entre la eficacia de la SIT y la inducción de subgrupos de IgG alérgeno-específicos, permanece como un asunto controversial, ya que algunos estudios correlacionan la mejoría clínica con los niveles de IgG alérgeno-específica y otros no.** La IgG alérgeno-específica puede ser dirigida contra los mismos epítopos que la IgE, lo que resulta en **competición directa y unión a los alérgenos para tener un efecto bloqueador.** En contraste, la inducción de IgG específica para otros epítopos puede resultar en falla de la respuesta de la IgG para competir con la IgE incluso si la IgG está presente en grandes cantidades. El concepto de anticuerpos bloqueadores

se ha reevaluado de manera reciente. **Análisis de los subtipos de IgG inducidos por SIT ha mostrado incrementos específicos de IgG1 y particularmente IgG4, con niveles que se incrementan de 10 a 100 veces.** Recientemente, un nuevo análisis que detecta la unión IgE-alérgeno con citometría de flujo, se ha usado para detectar cambios inducidos por SIT en la actividad de los anticuerpos IgG. (128) (129) (130) (122)

Los resultados sugieren que una SIT exitosa se asocia con un incremento en la actividad bloqueadora de la IgG, que no depende solamente de la cantidad de anticuerpos.

Esto parece ser importante para medir la capacidad bloqueadora de la IgG alérgeno-específica o de los subgrupos de IgG, particularmente G4 y G1 en vez de los niveles totales en suero. En este contexto el rol del tratamiento anti-IgE en la fase de inducción de SIT, en seguridad y eficacia ha sido cuestionado. El pre-tratamiento con mAb anti-IgE (anticuerpo monoclonal anti IgE) incrementa la seguridad del tratamiento de SIT en rinitis alérgica y puede ser una estrategia efectiva para permitir el uso de dosis de inmunoterapia altas más rápido. Su función a largo plazo está aún en investigación. (128)

El rol anti-inflamatorio de la IgG4 puede crecer debido a que su región en bisagra tiene características estructurales únicas que resultan en baja afinidad por ciertos receptores Fc y la capacidad de separarse y reparar, **lo que lleva a anticuerpos biespecíficos** que son funcionalmente monoméricos. Además la IgG4 no fija complemento y es capaz de inhibir la formación de complejos inmunes por otros isotipos, y eso da a este isotipo características antiinflamatorias. **Mediante el uso de mezclas de alérgenos recombinantes bien definidos, todos los sujetos tratados desarrollan IgG4 alérgeno-específica e incremento en la respuesta de anticuerpos IgG1.** Algunos pacientes que inicialmente no fueron sensibilizados a Phl p 5 desarrollaron IgG4 altamente específica, pero no respuestas a alérgeno de tipo IgE. Esto demuestra que las medidas de anticuerpos basadas en los extractos pueden proveer información incorrecta y que los estudios en los mecanismos de la SIT deben ser desarrollados con alérgenos simples. No obstante los anticuerpos IgG4 pueden ser vistos como marcador de la dosis de alérgeno introducido, así como tienen la habilidad de modular la respuesta inmune al alérgeno y por consiguiente la capacidad de influenciar la respuesta clínica. Además la afinidad de los recientemente producidos anticuerpos IgG4 y la disminución de IgE hacia alérgenos aun no han sido estudiadas intensivamente y pueden tener un rol decisivo. Sin embargo, la afinidad en cuanto a maduración de anticuerpos específicos en la SIT y los cambios pre-estacionales y post-estacionales en su afinidad aún continúan sin ser dilucidados. (119) (130) (134)

La inducción y aumento en la secreción de IL-10 por la SIT aparentemente contra-regula la IgE alérgeno-específica y esto, simultáneamente, incrementa la producción de IgG4. Por consiguiente, la IL-10 no sólo genera tolerancia en las células T, sino que regula la formación de isotipos específicos y sesga la respuesta específica IgE-dominante hacia un fenotipo IgG4. La respuesta inmune saludable hacia Der p 1 demostró incremento en la IgG4 e IgA específicas, pequeñas cantidades de IgG1, y niveles casi indetectables de IgE en suero. SIT contra alérgenos intramuros no cambió de manera significativa los niveles de IgE específica tras 70 días de tratamiento; sin embargo, un incremento significativo se observó en IgA, IgG1 e IgG4 específicas en suero. El incremento de IgG4 y de IgA coincidió con niveles elevados de IL-10 y TNF- β , respectivamente. Esto puede ser tomado en cuenta para el rol de la IgA y TGF- β , así como IgG4 y de IL-10 en la respuesta inmune de la mucosa periférica hacia alérgenos en individuos sanos. Es más probable que la disminución de la relación IgE/IgG4 durante la SIT sea una característica de sesgo de la respuesta alérgeno-específica TH2 a predominancia de células T reguladoras.

Sin embargo, a pesar de que la generación de células T reguladoras ocurre en días, sólo ocurre disminución significativa de la relación IgE/IgG4 después de años. La razón por el prolongado período entre el cambio de subgrupos de células T, pero no de la relación IgE/IgG4, no es fácilmente explicable por la vida media de estos anticuerpos. En este

contexto el rol de las células plasmáticas de vida prolongada productoras de IgE en médula ósea aún debe de ser investigado. (119)

La SIT a largo plazo está asociada no solamente con la disminución de la respuesta inmediata en la provocación con alérgeno, sino también a la **reacción de fase tardía (LPR)** en la mucosa nasal o bronquial y en la piel. El mecanismo de la LPR es diferente de la reacción inmediata mediada por mastocitos e incluye el reclutamiento, activación y persistencia de los eosinófilos y células T activadas a los sitios de exposición a alérgenos. **Una SIT exitosa resulta no solamente en el incremento de la concentración necesaria de alérgeno para inducir una respuesta inmediata o LPR en el tejido blanco, sino también en la disminución de la respuesta a estímulos no específicos. La hiperreactividad nasal, bronquial y conjuntival hacia estímulos no específicos, los cuales reflejan inflamación mucosa subyacente, disminuye después de SIT y se correlaciona con mejoría clínica.** (135).

Durante la SIT con polen de abedul, la reducción de los niveles plasmáticos de proteína catiónica eosinofílica, (un marcador de activación eosinofílica), así como factor quimiotáctico para eosinófilos y neutrófilos, se correlaciona con una disminución de la hiperreactividad bronquial y mejoría clínica. Se ha demostrado también la inhibición del incremento estacional de eosinófilos durante el uso de SIT en biopsias tomadas durante SIT con polen de pasto, la disminución en infiltración eosinófilos y mastocitos en la mucosa nasal y bronquial después de SIT se correlacionó con los efectos antiinflamatorios. (136) (137)

MODIFICACIONES DE PARÁMETROS INMUNOLÓGICOS DURANTE LA INMUNOTERAPIA ESPECÍFICA

Parámetros	Alérgenos usados	Comentarios
Anticuerpos específicos alérgenicos (IgEs, IgGs)	Venenos, aeroalérgenos	Aumento inicial y disminución de las IgEs específicas. Aumento de IgG ₁ y IgG ₄ con actividad bloqueante a la presentación de IgE específicos.
Células proinflamatorias (basófilos, mastocitos, eosinófilos)	Pólenes, ácaros, <i>Alternaria</i>	ITE reduce el reclutamiento de estas células en los órganos diana e inhibe la activación celular y la liberación de mediadores proinflamatorios.
Mediadores solubles (histamina, proteasas, quininas, PGD ₂)	Pólenes, ácaros	Disminuye la liberación de histamina (por los basófilos y mastocitos), las proteasas y la producción de PGD ₂ (por los mastocitos).
Respuesta de las Células T	Pólenes, venenos, ácaros	Disminución de células específicas de alérgenos Th2; estimulación de los linfocitos Th1 y T Reg (CD4 ⁺ , CD25 ⁺). Disminución de las citocinas Th2 (IL-4, IL-5, IL-13), aumento de las citocinas Th1 (IFN-γ, IL-12) y citocinas reguladoras (IL-10, TGF-β).

Resumen de las modificaciones en los parámetros ocurridos durante IT

MECANISMOS DE LA INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL

Junto con la evidencia de la eficacia ha llegado la comprensión de los probables mecanismos por los cuales SCIT altera los procesos de la enfermedad. Considerando que existe un vasto conocimiento sobre los mecanismos del SCIT, la información sobre los mecanismos de la SLIT es bastante menor. (120) (138)

Debido a los casi infrecuentes, pero potencialmente severos, efectos adversos con inyecciones de SCIT, se han investigado rutas de administración en mucosas para conducir a la desensibilización alérgica. A pesar de que su eficacia y seguridad han sido ampliamente documentadas, aún falta mucho por ser investigado sobre los mecanismos inmunológicos subyacentes en la inmunoterapia sublingual (SLIT).

La visión integradora que emerge del sistema inmunitario subraya el rol crítico de los linfocitos T

CD4 en la determinación del tipo de respuesta inmune. **En los pacientes no alérgicos, y en casos donde ITE ha tenido éxito, las células reguladoras de alérgenos específicos son preferiblemente inducidos después de la exposición alérgica.**

Aunque, los mecanismos establecidos para la inmunoterapia son más claros para SCIT que para SLIT, no hay diferencias cualitativas obvias entre los parámetros de éxito. Por lo tanto, es **razonable asumir que los mecanismos son fundamentalmente los mismos.** (120) (139)

MECANISMOS FUNDAMENTALES Y ESPECÍFICOS EN LA SLIT

La mucosa oral parece idealmente diseñada para inducir tolerancia a los alérgenos.

La mucosa oral contiene:(139)

- **Muchas células dendríticas de Langerhans que expresan altas cantidades de receptores FcεRI son capaces de capturar satisfactoriamente el alérgeno y presentarlo a los linfocitos T.**
- **Pocos mastocitos, un número limitado de células B y no contiene eosinófilos.**

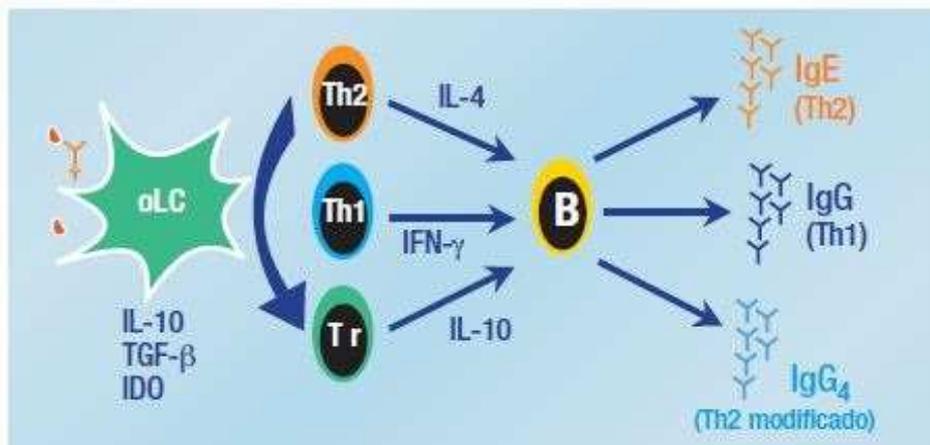
En la inmunoterapia sublingual el alérgeno es captado localmente por las células dendríticas tipo Langerhans, que a nivel de la mucosa oral expresan, de forma natural, receptores de alta y de baja afinidad para la IgE y producen IL-10 y TGF-β y por consiguiente actúan sobre la producción de células T. (140) (141)

LA MUCOSA ORAL COMO UN LUGAR INMUNOCOMPETENTE

CÉLULA	DISTRIBUCIÓN EN LA MUCOSA ORAL
<p>CÉLULAS DENDRÍTICAS DE LANGERHANS</p> 	<ul style="list-style-type: none"> Se encuentran en la mucosa oral. Expresan altos niveles de MCH I-II, CD40, CD80, CD86. Contiene los receptores Fcγ RI/CD64 y Fcγ RIII/CD16. Expresa altas cantidades de FcεRI. Alta estimulación alérgica para linfocitos T.
<p>LINFOCITOS T_γ B</p> 	<ul style="list-style-type: none"> Los linfocitos T están presentes en el epitelio de la mucosa oral. Ratio CD4/CD8 es de 1 en el epitelio de la mucosa oral vs. 1/4 en la piel. Células B se encuentran en pequeñas cantidades en el epitelio bucal.
<p>EOSINÓFILOS</p> 	<ul style="list-style-type: none"> No se encuentran en pacientes alérgicos o en pacientes tratados con altas dosis de SLIT. ECP: No se detecta en la superficie de la mucosa durante un tratamiento SLIT a altas dosis.
<p>MASTOCITOS Y BASÓFILOS</p> 	<ul style="list-style-type: none"> Escasos, no incrementan durante el mantenimiento de SLIT a altas dosis. La triptasa no se detecta en la superficie de la mucosa oral durante la SLIT.

Cuando un alérgeno es capturado por una célula dendrítica oral, hay un aumento de producción de citocinas, interleuquina 10 (IL-10) y el factor de crecimiento tumoral beta (TGF-β), así como la enzima, indolamina 2 dioxigenasa (IDO) (que metaboliza el triptófano), conllevando a una reducción de la proliferación de las células T. Las células dendríticas presentadoras de antígenos pueden eficientemente capturar estructuras de elevado peso molecular, procesarlas y presentarlas de una manera que inducen tolerancia. (139)

EL PAPEL DE LAS CÉLULAS DE LANGERHANS' EN LA SLIT

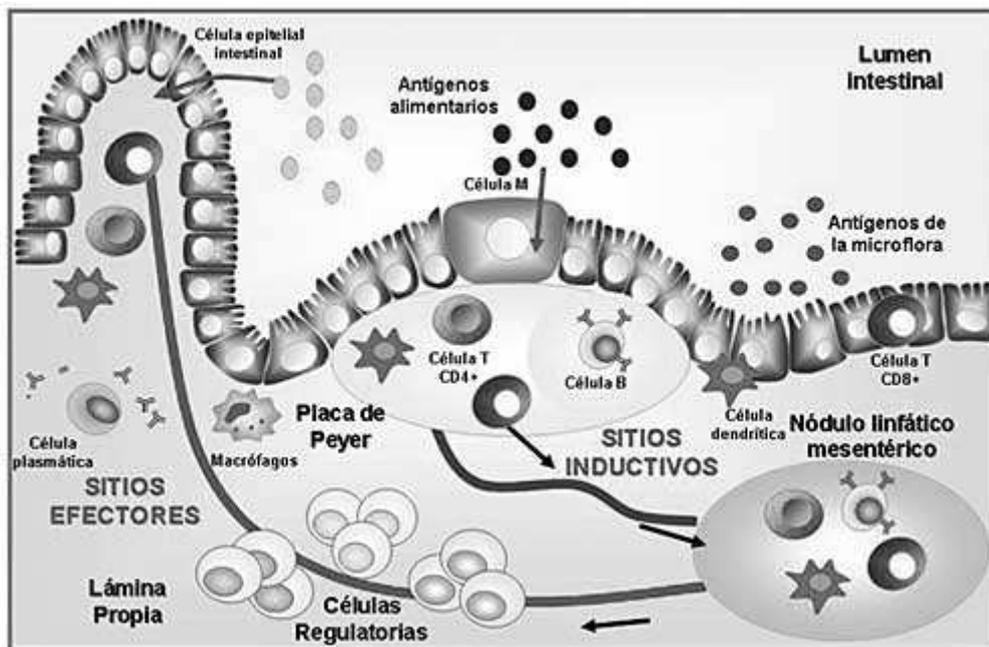


Con todo eso, las **células dendríticas especializadas en la mucosa oral** son el grupo más propenso para **inducir las células T reguladoras** causando cambios en las citocinas que favorecen el desarrollo de las respuestas **IgG o IgA sobre las respuestas IgE**. (141). Una mejor comprensión de estos mecanismos de acción ayudaran a optimizar la eficacia de la ITE de segunda generación como son los alérgenos recombinantes. También ayudará a desarrollar adyuvantes y formulaciones para actuar directamente en las células orales de Langerhans y la inducción de las células T reguladoras

Los estudios clínicos de inmunoterapia sublingual son heterogéneos, con la participación diferentes alérgenos, dosis y duración del tratamiento. Una amplia gama de técnicas de laboratorio se han usado para estudiar los mecanismos inmunológicos involucrados en la SLIT, esto puede explicar, al menos en parte, la variabilidad de los resultados obtenidos. Los estudios de seguimiento con alérgenos marcados con radio-yodo han demostrado que los alérgenos pueden conservarse en la mucosa oral durante al menos 2 horas (142) y hasta 18-20 horas (143) después de la administración sublingual, dando oportunidad en ese tiempo al sistema inmunológico para producir los efectos locales y sistémicos.

Los mecanismos inmunológicos de la SLIT al parecer son similares a los de la SLIT, a pesar de que los cambios en la mayoría de los parámetros estudiados son modestos o no se han observado. Al parecer, esto sugiere que el contacto del alérgeno con la mucosa oral es crítico para el éxito de la SLIT. (120)

Durante la SLIT el alérgeno es capturado en la mucosa oral por células de Langerhans, y subsecuentemente esas células maduran y migran a nódulos linfáticos proximales. Esos nódulos linfáticos locales pueden favorecer la producción de anticuerpos IgG bloqueadores y la inducción de linfocitos con función supresora.



La mayoría de los estudios que utilizan SLIT han reportado un incremento en los niveles en suero de IgG4 supresora, con un incremento relativamente modesto en comparación con la inmunoterapia con inyecciones. **No hay consistencia en las células T, IgE y las respuestas de las células efectoras y un significativo número de estudios ha fallado en detectar cambios inmunológicos sistémicos. Esto puede estar relacionado con las diferentes dosis de alérgenos administrados en los diferentes estudios, o al desarrollo de cambios inmunológicos más localizados.** (38) (144) (133) (145)

En un estudio reciente fueron estimulados mastocitos con extractos alérgicos de polen en SLIT después de 1 a 2 años. La expresión de IL-10 mRNA se incrementó en ambas dosis (alta y baja) y mostró una correlación positiva con la expresión de TGF- β . La IL-5 fue suprimida con una dosis alta, con correlación negativa con TGF- β . En un reporte reciente de SLIT con extractos de polen de abedul, los pacientes mostraron mejoría en las calificaciones a la provocación nasal; sin embargo, el síndrome de alergia oral inducido por manzana, que es causado por reactividad cruzada, no fue reducido significativamente. Se demostró tolerancia a varios epítopes en células T específicas a Bet v 1, así como aquellas con reactividad cruzada a Mal d 1. Sin embargo, ni los niveles de IgE e IgG4, ni los niveles de proliferación de células T específicas a Mal d 1 mostraron cambios significativos, probablemente debido a epítopes sin reactividad cruzada. Estos resultados pueden explicar porque las alergias a alimentos asociadas con polen, frecuentemente no mejoran con la SIT a pólenes. (146) (147)

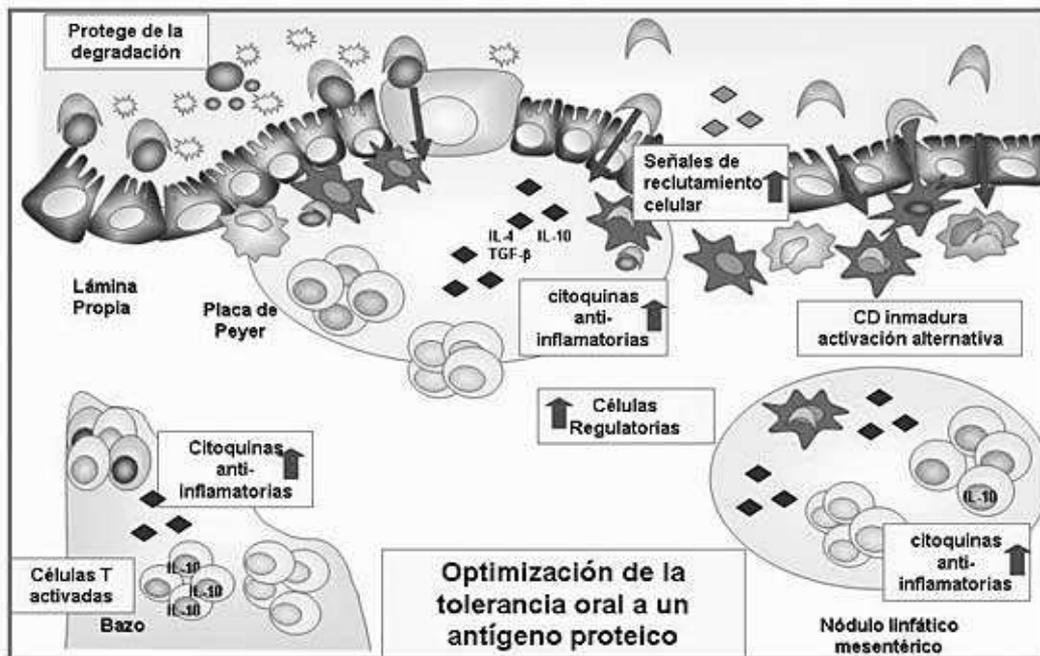
Es sabido que el entorno local en la boca es considerado como un lugar de tolerancia inmunológica natural. (138) A pesar de la continua exposición a los microorganismos y múltiples sustancias extrañas, la **mucosa oral sigue siendo área no inflamada, con una relativa escasez de células efectoras en comparación con otros sitios de la mucosa.** La presencia de una sofisticada red de células de Langerhans, células epiteliales y monocitos capaces de producir IL-10, el TGF- β , y activinas (148) (125) (149) desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la tolerancia oral. La IgA secretora local también puede tener un efecto antiinflamatorio.(150)

En humanos las células de Langerhans de la mucosa oral expresan constitutivamente FceR1, moléculas de histocompatibilidad clase I y II, (MHC) y moléculas co-estimuladoras y coinhibitorias (151) que le permiten una altamente eficiente presentación de antígenos a las células T. El entrecruzamiento de FceR1 en monocitos induce la producción de IL-10 (152) e indolamina 2,3-oxigenasa, (153) esta última está asociada con una reducción de los niveles de triptófano y de la consiguiente **alteración de la capacidad de estimulación de células T** .

En la mucosa oral en humanos, las células de Langerhans producen sustancialmente IL -10. La unión del Toll-like receptor 4 en las células de Langerhans de la mucosa oral mejora la producción de IL-10 (154) y en cultivos experimentales produce disminución de proliferación de células T (en reacciones mixtas de linfocitos) con una inducción paralela de las células T con un fenotipo regulador.

Una hipótesis es que los receptores de la inmunidad innata aumentan la tendencia del rico ambiente de la microflora intestinal hacia la tolerancia de los antígenos presentados La interacción entre las células dendríticas, células de Langerhans y las células T puede producirse localmente en la mucosa oral (151) (154) mientras que los estudios en animales (149) advierten que el sitio principal para tales interacciones es dentro de los ganglios linfáticos regionales. **Es posible que las células de Langerhans orales interactúen con las células T naive, lo que resulta en la generación de cel. T reguladoras alergenoespecíficas. Alternativamente, la interacción con células T_H 2 alérgeno específicas de memoria puede dar lugar a la baja-regulación de la función o la redirección a un fenotipo regulador o T_H 1.** Eventos intermedios, como en la inmunoterapia subcutánea, puede incluir el cambio de clase de células B a IgG4 e IgA en lugar de IgE, y la baja regulación de las células efectoras la mucosa. Queda por determinar si estos mecanismos funcionan en vivo durante la inmunoterapia sublingual.

La inducción de tolerancia en las mucosas o ignorancia inmunológica de proteínas ambientales inocuas, así como de agentes infecciosos, por anticuerpos de IgA secretoria, consiste en dos principales mecanismos. La IgA secretora antígeno-específica en el intestino está disminuida en el ratón en la alergia a alimentos, sugiriendo un papel de la IgA secretora en la tolerancia inmunológica. Las células CD3+ de las placas de Peyer están involucradas primariamente en la producción de IgA a través de la liberación de IL-10 y TGF- β , y la baja producción de IL-10 en las placas de Peyer favorece los síntomas de alergia a alimentos. La IgA secretora alergeno-específica protege a niños de la sensibilización alérgica durante los primeros 2 años de vida, sugiriendo un posible papel de la IgA secretora contra el desarrollo de alergia. Se han reportado incrementos en los niveles de IgA alergeno-específica en la IT alergeno-específica aplicada por la vía sublingual o subcutánea. (138)



INMUNOMODULACIÓN DURANTE EL TRATAMIENTO CON SLIT

Durante la SLIT con polen, el aumento de IgE alergeno-específica se produce en cuestión de semanas, aunque no parecen estar asociados con eventos adversos. Estos aumentos iniciales son seguidos por un estancamiento de los aumentos estacionales de la IgE. A continuación se presenta un aumento en IgG/IgG4 alergeno-específica. **Estas elevaciones son de tiempo y dosis de alergeno dependientes y progresiva durante al menos 2 años (38) (144)** aunque de menor magnitud que el observado durante la SCIT (133) (145) Algunos estudios han mostrado aumentos en IgG4 específicas en ausencia de eficacia demostrable, (155) mientras que otros no han mostrado ninguna diferencia en los niveles de IgG, probablemente relacionado con la dosis menor de alergeno empleada, (156) en particular cuando se usaron ácaros en la SLIT. (157) (158) Estos hallazgos plantean un conflicto si son producto de la causalidad o si son efectos colaterales. En los ensayos funcionales, en sueros obtenidos después del uso de polen de gramíneas en SLIT, el nivel de IgG fue capaz de inhibir la unión de IgE in vitro. (144)

La SLIT con ácaros (159) se asoció con disminuciones en los eosinófilos conjuntivales, neutrófilos y la expresión epitelial de la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1), y acompañada de una reducción en la circulación de la proteína catiónica de eosinófilos (ECP). Del mismo modo, la SLIT con parietaria, fue capaz de reducir la expresión de los eosinófilos, neutrófilos, e ICAM-1 en la mucosa nasal de pacientes sensibles (160) La disminución de la ECP (159) (161) y eosinófilos se han observado en varios pero no todos los (40) estudios.

Un estudio investigó los efectos de altas dosis de polen de pastos en células del sistema inmune en la mucosa sublingual. (45) No hubo diferencias en el total de las células T, las células dendríticas CD1a + o macrófagos y no se detectaron diferencias en células IL-12 ácido ribonucleico mensajero (ARNm) +, mientras que el fenotipo de las células T reg no se evaluó. Curiosamente, los mastocitos y eosinófilos están presentes, aunque en números bajos, dentro de la mucosa oral / sublingual (164) (165) y los marcadores de activación correspondiente como triptasa y ECP son detectables en las secreciones salivales, (166) esto proporciona una explicación posible para la picazón y la inflamación local que pueden observarse después de la administración sublingual del alérgeno.

Respecto de las células T y las citoquinas, estudios de cel. T periféricas antes y después de la SLIT han sido muy variables. La disminución de las respuestas proliferativas de células T en (146) pacientes tratados con polen de abedul y pasto (147) se han observado en algunos, pero no en otros estudios (156) (167) y aún menos convincentes fueron las tendencias de los pacientes tratados con ácaros del polvo doméstico (168) (169) De manera similar los resultados de la producción de citocinas de células T, tanto en ARN mensajero y nivel de proteínas han sido muy variables, con algunos estudios que muestran un aumento de interferón gamma y / o disminuciones de citocinas T_H 2 (146) (167) (169) (170) mientras que otros no muestran cambios.(156) (158) (147)

Una conclusión más convincente (tanto como en la SCIT) ha estado en la observación del aumento de producción de IL-10 por células T periféricas (146) (171) (172) tanto en los niveles de ARNm y proteínas (173) en varios, pero no en todos los estudios.(156) Un estudio presentado por Bohle (146) con un número reducido de pacientes tratados con polen de abedul mostraron una reducción en las respuestas proliferativas a Bet v1 que fue acompañado por un aumento de IL-10. Esta supresión se invirtió por anti-IL-10 o el agotamiento de las células CD25 + que muestran la participación implícita de las células T reg. Más estudios clínicos inmunológicos deben ser validados utilizando protocolos con un mayor número de sujetos. Uno de estos DBPC-RCT publicado recientemente evaluó ácaros en SLIT en 30 sujetos alérgicos durante más de 12 meses. El estudio informó de la supresión de la producción de IL-5 y proliferación de células TCD4 + alérgeno- específicas, a través de TGF-β, aumento transitorio en las células CD4 + CD25 + Foxp3 + / t reg con actividad supresora y cambio de isotipo de anticuerpos específicos IgG4 en la SLIT para ácaros, la cual había resultado clínicamente efectiva. (174)

Como conclusión, está surgiendo un **consenso que SLIT puede implicar mecanismos similares a los del SCIT esto está impulsado por las respuestas subyacentes de células T alteradas frente a la exposición de alérgenos, como supresión de la inflamación alérgica y los modestos cambios observados en los niveles de anticuerpos circulantes, en particular IgG4 alérgeno-específicas.**

Aunque los resultados varían, **el evento subyacente probable es la inducción de una población de células T reguladoras productoras de IL-10. Dos mecanismos alternativos incluyen la desviación inmune a favor de T_H 1 y las respuestas de la apoptosis y / o anergia de células T antígeno-específicos.** Estudios de respuesta alérgica local de las células T en la mucosa pueden proporcionar información más definitiva. En contraste con los estudios en ratones, es difícil evaluar en el hombre los mecanismos adicionales localizados en la mucosa y las interacciones entre células dendríticas en la mucosa oral y / o los ganglios linfáticos.

SEGURIDAD Y EFECTOS ADVERSOS DE LA SLIT

La seguridad es una de las supuestas ventajas de la SLIT que respecto de la SCIT es mayor, lo que permite la administración de este tratamiento fuera del entorno médico.

En una amplia revisión de 104 artículos de SLIT, **hubo 66 estudios que proporcionaron información sobre la seguridad y la tolerancia**, en representación de 4.378 pacientes que recibieron aproximadamente 1.181.000 dosis de SLIT (47). La cantidad de información sobre los **eventos adversos (EA)** en estos estudios fue muy variada. Una consideración con SLIT es que la mayoría de las dosis son administradas fuera del entorno clínico sin supervisión médica directa, y la exactitud de la información sobre EA depende del paciente y / o interpretación de la familia y la memoria que se tiene del evento. La gran heterogeneidad en la clasificación y presentación de informes en inmunoterapia (SCIT vs SLIT) respecto a los efectos adversos en los ensayos clínicos publicados hace que las comparaciones y análisis de la seguridad sea difícil. Reconociendo la necesidad de una **clasificación uniforme de reacciones adversas en inmunoterapia**, se emprendió una tarea conjunta (con representación de los miembros del Colegio Estadounidense de Alergia e Inmunología Clínica [ACAAI], la Academia Americana de Alergia e Inmunología Clínica [AAAAI], EAACI, los comités de IT de WAO) con el propósito de desarrollar un sistema de clasificación uniforme que en principio se expidió sobre la anafilaxia, y que luego se expidió también sobre inmunoterapia subcutánea y se conoce como **The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy SR Grading System**, y este documento está en prensa en el Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2009.

Sólo 10 estudios en esta revisión clasifican la gravedad de EA en función de criterios diferentes. Tres estudios clasifican las reacciones de acuerdo a las recomendaciones de la EAACI, que posteriormente se han modificado conforme al sistema de clasificación consensuado.(175) **Se observó que en la mucosa oral, las reacciones locales en SLIT, son relativamente comunes, que afectan hasta un 75% de los pacientes, y se observan con más frecuencia en la fase inicial.** En los estudios en que se especifica el tipo de reacción, 169 de los 314.959 eventos adversos reportados (0,056% de las dosis administradas) fueron clasificados como **reacciones sistémicas (RS)**. Hubo 244 **eventos adversos moderados** que requirieron un ajuste de dosis o causaron la retirada del estudio en 2.939 pacientes tratados, que representaron 4.586 años de tratamiento con 810.693 dosis de SLIT en 50 estudios diferentes. **La mayoría de estas reacciones fueron síntomas gastrointestinales, rinoconjuntivitis, urticaria, o combinación de alguno de estos síntomas.**

En 38 estudios placebo-controlados, hubo 282.894 dosis administradas de SLIT a 1.688 pacientes, en los cuales, en 353 (21%) pacientes, se reportaron informes de 823 eventos adversos (2,9 por cada 1.000 dosis) y 226.261 dosis de placebo, administrados a 1, 302 pacientes, resultando en 152 (11,7%) pacientes reportes de 207 eventos adversos (0,9 por cada 1.000 dosis).

Los EA acontecidos indujeron el retiro en el 3% de los pacientes con SLIT en comparación con el 1,4% de los pacientes tratados con placebo. Para dar una perspectiva, en una revisión de 38 estudios de la SCIT, la tasa de reacciones sistémicas, con administración no rápida de dosis (única dosis aumentada por visita) osciló entre 0,05 a 3,2% de las inyecciones dadas y de 0,8 a 46,7% de los pacientes (media, 12,92%). (176)

En una revisión global de SLIT, no hubo víctimas o acontecimientos descritos como anafilaxia, aunque hubo 14 **eventos adversos graves (SAE)** probables relacionados con SLIT en 3.984 pacientes tratados con un total de 1.019.826 dosis en 58 estudios. Esto representa el 1,4 de eventos adversos graves por 100.000 dosis de SLIT y un relato de SAE por SLIT por 384 años de tratamiento o en 285 pacientes. **Los acontecimientos adversos graves más comunes**

relacionados con SLIT fueron las reacciones asmáticas (7 pacientes), uno de los cuales requirió hospitalización, los otros fueron el dolor abdominal, vómitos (3 pacientes), edema de la úvula (1 paciente), y urticaria durante 48 horas posteriores a la administración. En estas revisiones se han registrado 4 casos clínicos de anafilaxia asociada a SLIT. Los casos reportados de anafilaxia se describieron en:

-Una mujer de 31 años de edad con rinitis y asma alérgica, el tercer día de acumulación de dosis con un extracto de SLIT multialérgico. (177)

-Otro se produjo en una niña de 11 años de edad con rinitis alérgica y asma, poco después de la administración de SLIT de mezcla de pólenes durante la estación polínica, un mes después de comenzar el mantenimiento. (178)

-Otro se produjo el día 4 de un protocolo acelerado de SLIT con látex. (179)

-Otro tuvo lugar al cabo de una brecha de 3 semanas en el tratamiento de mantenimiento después de tomar una dosis 6 veces mayor que la indicada en SLIT para ácaros del polvo (60 gotas de 100 IR en lugar de 10 gotas) en una joven de 16 años de edad con rinitis alérgica y asma. La paciente tenía 2 episodios previos de sibilancias relacionados con SLIT dentro de los primeros 3 meses de mantenimiento. Esta reacción dio lugar a la pérdida de la conciencia y la admisión de la paciente a la unidad de cuidados intensivos. (180)

Se han reportado **recientemente 2 casos de anafilaxia** ocurridos con la primera dosis de un comprimido sublingual de polen de gramíneas. (181) Ambos de estos individuos habían interrumpido la SCIT con polen de gramíneas por las reacciones sistémicas. Hubo una reacción de urticaria en un niño de 13 años de edad con rinitis alérgica, que desarrolló angioedema periorbital y urticaria en los 15 minutos de administrar el comprimido de polen. El otro caso se trata de una mujer de 27 años con rinitis alérgica y asma, que comenzó a experimentar los síntomas de asma, prurito generalizado, debilidad y calambres abdominales inmediatamente después de la primera dosis de un comprimido de polen. También presentó sibilancias e hipotensión (presión arterial 90/50) por lo que fue tratada con adrenalina subcutánea.

En comparación, las muertes por SCIT, aunque raras, se han reportado a un ritmo de 1 en 2 a 2.5 millones de inyecciones en 3 de los registros obtenidos por miembros de AAAAI desde 1945 a 2001. (182) (183). Un estudio más reciente también evaluó la frecuencia de reacciones severas o casi fatales en SCIT las que se definen por la presencia de compromiso respiratorio severo y / o caída de la presión arterial que requieren tratamiento de emergencia con epinefrina. (184) La incidencia de reacciones confirmadas casi fatales durante el período de 1990 a 2001 fue de 23 por año o 5,4 acontecimientos por cada millón de inyecciones.

Como se puede observar no hay reportadas muertes por el uso de la SLIT, y las reacciones adversas graves son comparativamente menores que en la SCIT

¿Cuáles son los factores de riesgo de eventos adversos en SLIT?

No se han identificado factores predictivos claros para eventos adversos en SLIT, aunque algunos de los informes de casos de anafilaxia reportados en SLIT son reconocidos como los mismos factores de riesgo que para la SCIT, es decir, **temporada del año con mayor exposición ambiental, como es el caso de los pólenes, (184) historia previa de reacciones sistémicas, (185) aumento de dosis (186) y calendarios acelerados.(187)** Además, la mayoría de los pacientes que presentaron acontecimientos adversos graves relacionados con la SLIT tenían asma, por lo que ésta o la presencia de evento previo de anafilaxia han sido identificados como factores de riesgo.(188)

No parece haber una correlación coherente entre la tasa de reacciones adversas graves con la dosis administrada en SLIT. En un estudio de 18 meses de duración con 58 niños asmáticos con alergia a los ácaros del polvo tratados con **dosis relativamente bajas de SLIT (1,2 mg de Der p 1, tres veces por semana o 15.4mg de Der p 1 dosis mensual acumulada [CMD])**, hubo 32 reacciones sistémicas en 6.933 dosis administradas (0,46% por dosis). (23) Diecisiete de estas reacciones fueron clasificadas como graves y por exceder la "dosis máxima tolerada." En contraste, un estudio multicéntrico con 97 niños alérgicos a ácaros del polvo, con asma leve a moderada que recibieron **altas dosis de SLIT (20 gotas de 300 IR / ml = aproximadamente 783 mg dosis mensual acumulado [CMD] de mezcla de ácaros)**, no hubo incidencia de reacciones graves relacionadas con SLIT o una diferencia significativa en la incidencia de reacciones adversas entre SLIT y los grupos de placebo.(82) La dosis CMD (dosis mensual acumulada) en este estudio fue aproximadamente 50 veces la dosis utilizada en un estudio realizado, donde un paciente de 16 años de edad desarrolló la anafilaxia después de recibir 6 veces la dosis habitual luego de una brecha de 3 semanas de tratamiento. y que además informó de 17 reacciones graves relacionados con las dosis. Sin embargo, **en algunos estudios de respuesta a grandes dosis, se ha demostrado una relación positiva entre la aparición de eventos adversos y la dosis.** (189) (190)

¿Hay relación entre el calendario de inducción y eventos adversos en SLIT?

A diferencia de la SCIT, donde algunas pautas de inducción acelerada parecen estar asociadas con una mayor incidencia de reacciones adversas sistémicas (AES), **no parece haber una relación entre el tipo de programa de inducción y AES (eventos adversos sistémicos) en SLIT.** Rush, ultra-rush y inducción sin horarios parecen ser igualmente **bien tolerados**, con SLIT. En un estudio de 679 pacientes con rinitis alérgica, asma, o ambos, que se sometieron a una inducción ultra-rush de 20 a 25 minutos de SLIT, durante el cual el aumento de dosis de alérgeno se administró cada 5 minutos, la dosis de alérgeno acumulado logrado después de media hora estuvo en el rango de 4,7 a 525 microgramos de alérgenos mayores, (191) se informó que todos los pacientes toleraron bien el tratamiento, con 17,96% de pacientes con síntomas locales leves y prurito principalmente oral. Dos pacientes presentaron urticaria 2 a 3 horas después de la pauta de inducción ultra-rápida y otro paciente tuvo urticaria y rinitis juntamente 3 horas después.

En 2 grandes estudios multicéntricos de respuesta de dosis, de 855 y 628 pacientes con rinitis alérgica al polen de gramíneas, tratados con comprimidos que contenían hasta 15 microgramos de p Phl 5 (36) o 41 microgramos de los principales alérgenos del grupo 5, (190) respectivamente, administradas sin fase de inducción, sólo hubo un evento grave relacionado con la SLIT. Uno de los pacientes en el grupo con tratamiento activo de dosis (~ 5 mg p Phl 5) fue hospitalizado para observación con "leve edema de la úvula" (36), el paciente continuó el estudio sin ningún tipo de complicaciones.

Aunque la fase de inducción no parece influir en la tasa de eventos adversos en SLIT, muchos estudios informaron que la mayoría de las reacciones adversas se produjeron durante la fase de inducción, en comparación con la fase de mantenimiento.

¿Hay relación entre eventos adversos y el uso de multialérgenos en SLIT?

Dos de los casos reportados de anafilaxia en SLIT fueron aquellos en donde se utilizaron multialérgenos, aunque en la mayoría de los estudios con SLIT se emplearon alérgenos únicos. Dos estudios han investigado la seguridad de uso de multialérgenos en SLIT en adultos y niños. (45) (194). En un estudio de 159 pacientes adultos con rinitis alérgica y asma ± (edad 16-59 años), que fueron tratados con un alérgeno único ($n = 76$) vs múltiples alérgenos ($n = 83$), no

hubo diferencias significativas en la frecuencia de eventos adversos, con 45 reacciones adversas que ocurrieron en 42 pacientes que recibieron 7.296 dosis de alérgenos individuales y 51 reacciones adversas notificadas en 47 pacientes, que recibieron 8.051 dosis de multialérgenos. (45)

Resultados similares se encontraron en un estudio con SLIT de 355 niños (edad 3-18 años) que recibieron un solo alérgeno ($n = 179$) vs SLIT con multialérgenos ($n = 254$) con 76 reacciones adversas en el grupo de alérgeno único (42,46% de los pacientes, 4,43 / 1.000 dosis) y 102 eventos adversos en el grupo de multialérgenos (40,3% de los pacientes, 4,42 / 1.000 dosis) ($p = NS$). (45)

SLIT. Consideraciones especiales respecto a su seguridad.

Debido a que este tratamiento se administra en casa sin supervisión médica directa, los pacientes deben contar con instrucciones específicas acerca de:

- Cómo manejar las reacciones adversas no deseadas.
- Las interrupciones del tratamiento.
- Informar al médico prescriptor situaciones en las que SLIT debe ser suspendida (por ejemplo, infección orofaríngea, abrasión de la mucosa oral, gastroenteritis aguda, exacerbación de asma, etc.) (175)

Es importante considerar también la capacidad del paciente y / o su familia para cumplir con el régimen de tratamiento y con las instrucciones.

En general, SLIT parece estar asociado con reacciones adversas menos graves y menos severas que la SCIT. **Reacciones locales de la orofaringe son los acontecimientos adversos más comunes**, pero también se han reportado otras reacciones, como el asma, urticaria y dolor abdominal. Ha habido unos pocos casos de anafilaxia con SLIT, incluyendo dos reportes de casos de anafilaxia con la primera dosis.

Los factores de riesgo para eventos adversos en SLIT no han sido claramente establecidos. Se necesitan más estudios para identificar y caracterizar los factores de riesgo en SLIT y los pacientes que inicialmente requieren para su tratamiento de una supervisión médica más intensa.

Algunos estudios sugieren una mayor frecuencia de reacciones adversas durante la fase de inducción en comparación con la fase de mantenimiento, pero no parece haber una relación entre el tipo de inducción y eventos adversos en SLIT, ya que es bien tolerada sea con ultra-rush o inducción no acelerada, esto ha sido confirmado por varios estudios.

INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL VS SUBCUTANEA

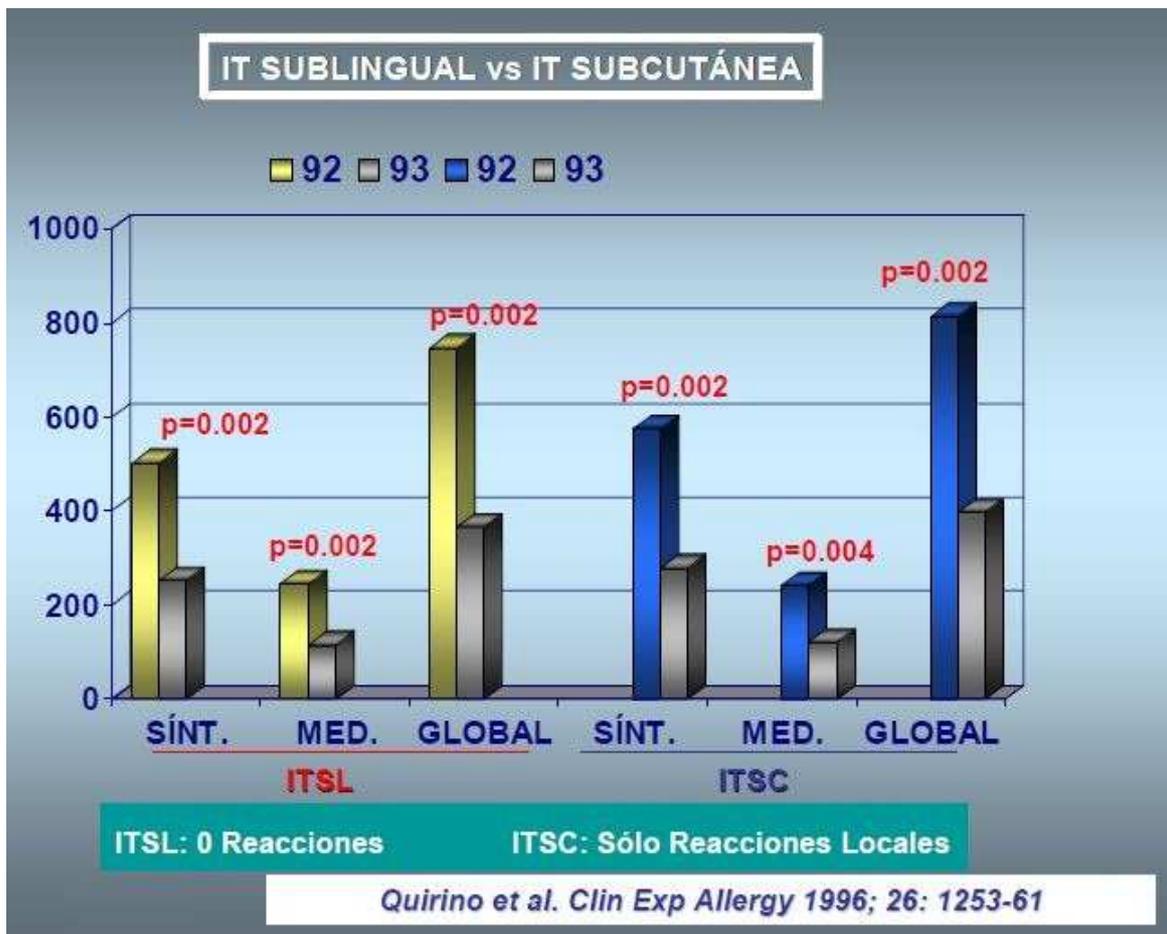
Al comparar dos diferentes vías de administración, la metodología estándar de oro es el uso de un diseño doble-ciego, doble-simulado. Un estudio con la aplicación de esta metodología, (aunque sin un grupo placebo), realizado en pacientes alérgicos al polen de gramíneas, demostró que la eficacia clínica de SLIT (síntomas y el uso de medicamentos) fue equivalente a la de SCIT.(196)

Otro estudio riguroso doble ciego, doble simulado, controlado con placebo con extracto de polen de abedul, comparando SLIT vs SCIT, los síntomas y el uso de medicamentos se redujeron cerca de un tercio en el grupo de SLIT y la mitad en el grupo de SCIT, sin diferencia evidente significativa entre los tratamientos. (197).

ESTUDIOS SELECCIONADOS. SLIT VS IT SUBCUTANEA

Quirino T, Iemoli E, Siciliani E, Parmiani S, Milazzo F. Sublingual vs injective immunotherapy in grass pollen allergic patients: a double-blind double-dummy study. Clin Exp Allergy. 1996;26:1253–1261. (196)

Khichi S, Poulsen LK, Carat F, Andre´ C, Malling HJ. Clinical efficacy of sublingual swallow and subcutaneous immunotherapy in patients with allergic rhinoconjunctivitis due to birch pollen. A double-blind double-dummy placebo-controlled study. Allergy. 2004;59:45–53. (197)



Sin embargo, hubo presencia de reacciones adversas grados 6, 3 y 4 en el grupo de SCIT y ninguno en el grupo de SLIT. (197)

	SLIT	SCIT	Placebo
Reacciones locales leves (picor y edema)	13	2	4
Sintomas gastrointestinales	1	1	1
Reacciones adversas sistemicas (Grado 2 - generalmente rinoconjunctivitis)	15	14	11
Reacciones adversas sistemicas (Grado 3)	0	5	1
Anafilaxia	0	1	0

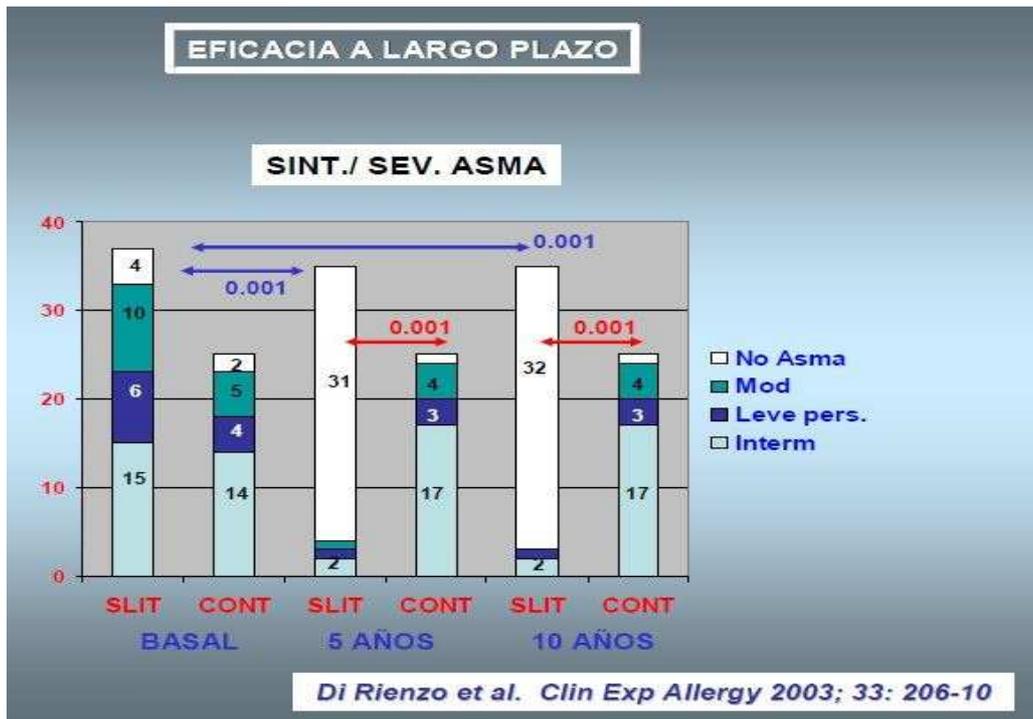
Khinchi et al. Allergy 2004; 59: 45-53

Se han publicado otros cuatro estudios comparativos, pero todos ellos fueron realizados en forma abierta. Bernardis y otros (198) realizaron un estudio comparativo y abierto, de 12 meses de duración en pacientes alérgicos a *Alternaria tenuis*, y se encontró una mejoría clínica en los síntomas (principalmente rinitis) y el uso de medicamentos en los dos grupos con una diferencia estadísticamente significativa en favor de la SLIT. En otro estudio, (199) la eficacia clínica de la SLIT, SCIT, y la inmunoterapia nasal fue evaluado en 43 pacientes con rinitis por ácaros. Este estudio analizó solamente los cambios inmunológicos, que fueron significativos sólo para SCIT. Un ensayo comparativo y abierto también, (200) en pacientes alérgicos a los ácaros, demostró que la mejoría clínica fue más rápida con la SCIT, sobre todo para los síntomas de asma, aunque en SLIT los síntomas de rinitis fueron bien controlados. Por último, Mauro et al, (201) en un estudio comparativo de SLIT respecto de la SCIT en 47 pacientes con alergia al abedul no encontró ninguna diferencia entre los 2 tratamientos en la puntuación de los síntomas estacionales, aunque la IgG4 específica aumentó significativamente sólo con SCIT.

Comparisons Between SLIT and SCIT							
Author, ^(ref) Year	Design	Patients	Allergen	Duration	Dose	Manufacturer	Main Results
Quirino, ⁷⁷ 1996	Randomized DB double-dummy without placebo arm	10 SLIT 10 SCIT	Grass	12 m	6.4 µg major allergen/m for SCIT. SLIT = 3 X SCIT	ALK	Significant reduction in symptom and drug intake score ($P < 0.01$) in both groups versus baseline. No change in IgE. Increase in IgG and reduction of skin reactivity only in SCIT group
Bernardis, ⁷⁹ 1996	Randomized, open, without placebo	SCIT SLIT	Altern			ALK	
Piazza, ⁸⁰ 1993	Randomized, open, SLIT and SCIT vs nasal IT and controls	17 SCIT 14 SLIT 12 LNIT 14 Controls	HDM	2 years	SCIT: 4.8 µg/m SLIT: 12 µg/m LNIT: 32 ng/m	ALK	SLIT: decrease in symptoms at 3 months (.01) but not 12-24 months SCIT: decrease in symptoms at 3, 12, 24 months (<.01) IgE, IgG, and IgG4 changed only in SCIT. No change at all in LNIT
Mungan, ⁸¹ 1999	Randomized open, placebo- SLIT controlled	15 SLIT 10 SCIT 11 Placebo	HDM	1 year	Der p 1 SLIT: 21.6 µg/m SCIT: 0.6 µg/m	STA	Reduction in rhinitis score for SLIT (<.01) and SCIT (<0.05). Asthma score reduction only SCIT (<.05). Reduction drug score for both SLIT and SCIT. Reduction SPT diameter only in SCIT.
Khinchi, ⁷⁸ 2002	Randomized DB double-dummy placebo contr	21 SCIT 18 SLIT 19 Placebo	Birch	2 seasons	Bet v 1/m SCIT: 3.28 µg SLIT: 738 µg	STA	Reduction of rhinitis score in SLIT (0.36) and SCIT (0.75). No significant difference between treatments, both superior to placebo ($P = 0.002$). Medication scores SLIT and SCIT vs placebo ($P = 0.02$). No change in QoL.
Mauro, ⁸² 2007	Randomized open SLIT vs SCIT	19 SCIT 15 SLIT	Birch	4 m	Cumulative 50.65 IR SCIT 4653.1 IR SLIT	STA	During pollen season, no difference SLIT-SCIT in symptoms + drug scores. Specific IgG4 significantly increases with SCIT only

EFFECTOS A LARGO PLAZO DE LA SLIT

Pocos estudios han investigado el efecto a largo plazo de la SLIT. Di Rienzo et al, (66) en un estudio prospectivo abierto controlado, siguió la evolución de 60 niños (edad media de 8,5 años) con asma y rinitis por ácaros del polvo, durante 10 años. Ellos fueron subdivididos en 2 grupos, un grupo formado con 35 pacientes sometidos a 4-5 años de SLIT y otro grupo con 25 pacientes que recibieron tratamiento farmacológico solo. Los pacientes fueron evaluados al inicio y al final de la SLIT y 4 a 5 años después de la interrupción de la misma. En el grupo de SLIT hubo una diferencia significativa en comparación con la línea base para la presencia de asma ($P \leq 0,001$), mientras que no se observó diferencia en el grupo de control. Esta diferencia también se observó 5 años después de la interrupción de la SLIT.



El seguimiento a 15 años de los pacientes alérgicos a los ácaros tratados con SLIT por 3, 4 o 5 años ha sugerido que un curso de **4 años representa la mejor combinación para obtener eficacia clínica y efectos a largo plazo.** (202) Los pacientes que recibieron 4 años de SLIT habían logrado significativamente mejores puntuaciones de los síntomas mensuales 7 años después de la interrupción en comparación con los grupos que fueron tratados con 1 ó 3 años de SLIT y el grupo control no tratados.

Una vez más, un estudio retrospectivo sobre 59 pacientes alérgicos a ácaros del polvo (203) **propuso que 4 años de SLIT logran un efecto duradero de 7-8 años, mientras que este efecto se pierde con cursos más cortos de tratamiento.** Tahamiler et al, (204) en un ensayo aleatorio prospectivo, de 6 años, evaluaron 2 grupos de pacientes de hasta 3 años después de la interrupción de SLIT. Un grupo de 67 pacientes recibieron SLIT durante 2 años y el placebo en el año siguiente. El otro grupo (70 pacientes) recibieron SLIT durante 3 años. Los síntomas nasales y la reactividad específicos mejoró en ambos grupos durante el tratamiento. La mejora se mantuvo 3 años después de dejar la SLIT, aunque el grupo de 3 años mostraron un efecto a largo plazo más pronunciado.

¿CUAL ES EL IMPACTO DE LA INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL EN EL CURSO NATURAL DE LA ALERGI A RESPIRATORIA?

La Inmunoterapia con alérgenos específicos puede alterar la historia natural de la alergia respiratoria, previniendo la aparición de nuevas sensibilizaciones y / o reduciendo el riesgo de aparición de asma.

La alergia respiratoria (rinitis alérgicas, asma bronquial) no es una entidad estática ya que puede cambiar su presentación clínica en el tiempo. Aparte de los cambios en la exposición del

medio ambiente, que puede modificar la gravedad y la presentación de la enfermedad, parece que hay una **"historia natural" de la enfermedad**. Uno de los ejemplos paradigmáticos de ello es la llamada **"marcha atópica" en los niños**. (205) También es bien sabido, por ejemplo, que la rinitis alérgica es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de asma.

Se ha demostrado que el 16% a alrededor del 40% de los pacientes con rinitis desarrollan asma más adelante en la vida, (206) (209) que el riesgo relativo de desarrollar asma en pacientes con rinitis varía de 2,2 a 5.4 (210) (review) y que la rinitis independientemente de la atopia es un buen predictor de la aparición de asma en los adultos (211) idénticamente, los estudios prospectivos han demostrado que la rinitis alérgica puede preceder al desarrollo de hiperreactividad bronquial. (212) (213) **Por otra parte, se ha demostrado que en niños, el asma puede preceder a la rinitis**. (214). Otro aspecto ampliamente reconocido de la historia natural de la alergia respiratoria es la tendencia a desarrollar nuevas sensibilizaciones con el tiempo, (213) y esto ha sido demostrado de forma consistente tanto en adultos y niños. Por un lado, esta característica da testimonio de la evolución de la respuesta inmune a los alérgenos, por otro lado, tiene implicaciones clínicas relevantes, porque la gravedad de la enfermedad está directamente relacionada en parte con el número y tamaño de las pruebas cutáneas positivas. (215) (216)

Las intervenciones que pueden alterar la historia natural de la alergia respiratoria pueden reducir el riesgo de desarrollar asma o prevenir la aparición de nuevas sensibilizaciones a alérgenos. En la actualidad, ninguno de los medicamentos actualmente disponibles, incluidos los antihistamínicos H1 y los esteroides inhalados, mostraron dichas propiedades. (217) (220) por el contrario, el efecto modificador de la enfermedad del SCIT fue descrito hace más de 40 años. En un estudio observacional, Johnstone (221) observó que una proporción significativamente menor de niños que recibieron SCIT desarrollaron asma, en comparación con los niños tratados con medicamentos solamente, durante un período de 14 años. Posteriormente, el estudio preventivo de alergia (PAT) (222) **sugirió el efecto preventivo de la SCIT en el desarrollo de asma en niños con rinitis, y este efecto se demostró, que persiste a los 7 años después de la interrupción del tratamiento**.(223) **Al mismo tiempo, fue demostrado consistentemente que la SCIT fue capaz de reducir la aparición de nuevas sensibilizaciones en niños y adultos**. (224) (225) La persistencia a largo plazo de la duración de los efectos clínicos del SCIT después de la suspensión es una prueba indirecta adicional del efecto sobre la historia natural. (226) (227)

Los efectos modificadores de la enfermedad en SLIT sólo han sido evidentes en los últimos 10 años debido a que los ensayos clínicos previos tenían por objetivo demostrar la eficacia clínica y la seguridad del tratamiento. Por otra parte, los estudios de evaluación a largo plazo y los efectos preventivos requieren de varios años de seguimiento a los pacientes. No obstante, hay algunos datos prometedores a cerca de la eficacia a largo plazo de la SLIT. Los datos **experimentales disponibles sugieren que la SLIT pueden ejercer algunos efectos sobre la historia natural de la alergia respiratoria, parecidas a las del SCIT**. Estos estudios pueden ser considerados sugestivos, pero no concluyentes, debido al número relativamente pequeño de pacientes y los problemas metodológicos que estos presentan.

Hay dos estudios abiertos, aleatorizados controlados que sugieren que la SLIT reduce el riesgo de aparición de asma en los niños con rinitis.

El primer estudio que muestra que la SLIT, puede prevenir la aparición de asma en los niños con rinitis se publicó en 2004. (42) En este estudio aleatorizado, abierto, controlado participaron 113 niños de 5-14 años que sufren de rinitis estacional por polen de gramíneas. De ellos, 54 fueron asignados al azar a un tratamiento con fármacos más SLIT y 59 a la terapia sintomática estándar sola. (Grupo control) Después de 3 años, 99 niños fueron evaluados nuevamente: el desarrollo de asma fue de 3,8 veces más frecuente (95% CI, 1,5-10,0) en los sujetos de control.

En otro estudio aleatorizado, abierto, controlado (43) participaron 216 niños (edad 5-17 años) que sufrían de rinitis alérgica, con o sin asma intermitente. Fueron asignados aleatoriamente a razón 2:1 para el uso de drogas más SLIT o sólo de drogas, y seguidos por 3 años. Los síntomas y resultados de la medicación se registraron anualmente durante el período de exposición, mientras que la presencia de asma persistente se evaluó a los 3 años. Hubo una reducción significativa de las puntuaciones de los síntomas de medicamentos sólo en el grupo que recibió SLIT todo el estudio. Hubo 196 pacientes evaluados a los 3 años, y la aparición de asma persistente fue de 2 / 130 (1,5%) en el grupo de SLIT y 19/66 (30%) en el grupo control.

En general, la tasa de prevención de la aparición del asma en los niños, como se informó en los ensayos antes mencionados, es muy similar a la descrita para la SCIT en el estudio PAT.

En cuanto a la hiperreactividad bronquial, Pajno et al (228) han demostrado en un ensayo doble-ciego, controlado de 30 niños con asma inducida por parietaria, que SLIT fue capaz de prevenir la aparición de hiperreactividad bronquial en respuesta a la metacolina durante la temporada de polen de parietaria. En un estudio abierto controlado aleatorizado (118) de 52 pacientes monosensibilizados al abedul (29 SLIT + 23 controles, seguidos durante 5 estaciones de polen) con rinitis alérgica y asma, se produjo un aumento significativo y progresivo de la dosis de provocación con metacolina en el grupo SLIT (las pruebas alcanzaron valores cercanos a lo normal en la temporada del polen), sin cambios en el grupo control. En los pacientes del grupo control no se evaluó la gravedad del asma, lo cual se plantea como un problema a la hora de elaborar conclusiones.

Dos estudios abiertos aleatorios muestran que SLIT reduce la aparición de nuevas sensibilizaciones a alérgenos.

No hay ningún estudio doble ciego con SLIT específicamente diseñado para estudiar el efecto preventivo sobre el desarrollo de nuevas sensibilizaciones a alérgenos. Sin embargo, algunos ensayos aleatorios controlados han sugerido este efecto preventivo con SLIT. Marogna et al (229) estudió la aparición de nuevas sensibilizaciones tras la prueba de alergia en piel (prick test) después de 3 años en 511 pacientes asignados al azar con SLIT (319 sujetos), o medicamentos solos (192 sujetos). Se indicó SLIT para ácaros (166), hierba (89), o árboles (64). Al final del estudio, nuevas sensibilizaciones, en comparación con la línea base, se presentaron en 64/170 (38%) de los controles y 16/271 (5,9%) de los pacientes SLIT ($P < 0,001$). En este mismo estudio mencionado anteriormente, realizado en niños, pero luego de 3 años de seguimiento (43), la tasa de aparición de nuevas sensibilizaciones fue 4 / 130 en el grupo de SLIT y 23/66 en el grupo control.(229) (43).

INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL EN NIÑOS

PODEMOS DECIR QUE:

- * **SLIT es eficaz en la rinitis alérgica en niños \geq 5 años de edad.**
- * **SLIT puede ser seguro en la rinitis alérgica en niños \geq 3 años de edad.**
- * **SLIT puede ser utilizado para la rinitis alérgica en niños con asma.**
- * **SLIT no debe ser sugerido como monoterapia para el tratamiento del asma.**
- * **Hay muchas necesidades no satisfechas en la corte pediátrica**
- * **Se necesitan más y más grandes estudios aleatorios en pediatría**

El primer estudio de corte en niños fue publicado en 1990 (23) desde entonces, muchos estudios que han sido publicados muestran la eficacia y seguridad de la SLIT en niños con rinitis alérgica (rinoconjuntivitis) y en otras enfermedades alérgicas.

SLIT EN NIÑOS CON RINITIS

El primer estudio que muestra la eficacia de la SLIT fue el de Tari, (23) que comprobó la reducción de la puntuación de los síntomas de la rinitis alérgica y el aumento significativo del potencial nasal medido por rinomanometría. Algunos estudios han sido publicados desde entonces y un meta-análisis reciente de 10 DBPC-RCT (seleccionados de 70 estudios revisados que no cumplieron con los criterios) encontraron una mejoría significativa en los niños que recibieron extracto estandarizado de alérgeno en comparación con el placebo, y un descenso en el uso de la medicación, (61) a pesar de que la heterogeneidad entre los estudios fue alta y las dosis utilizadas fueron diversas. Sin embargo, una revisión sistemática de la literatura informó que no hubo pruebas del efecto en términos de eficacia en la rinitis en la edad pediátrica, (49) con la salvedad que los estudios analizados en esta revisión son los publicados hasta 2005, cuando el diseño de los estudios y la dosificación todavía no era óptima. (230)

La primera evidencia del efecto de la SLIT en los niños procede de un estudio de 18 meses de duración con 2 dosis diferentes de SLIT para la alergia al polen de árboles en 88 niños que sufrían rinitis alérgica estacional, confirmado mediante pruebas cutáneas, IgE específica, y el desafío con alérgenos a nivel conjuntival. Dieciocho meses de SLIT con extracto de polen de árboles demostró una reducción significativa dosis-dependiente de los síntomas y el uso de medicamentos. (231)

Dos estudios, bien diseñados DBPC-RCT se han publicado recientemente, mostrando un claro efecto benéfico de los comprimidos de alérgenos en la infancia. Una reducción estadísticamente significativa en los síntomas de rinitis (28%) y medicamentos (64%) fue mostrada durante la temporada del polen en 114 niños que recibieron comprimidos activos de alérgenos del pasto (con 15 mcg de Phl p5) en comparación con 120 niños del grupo placebo.(51) En otro DBPC –RCT se evaluó la eficacia de tabletas con antígenos del grupo 5 de pólenes de pasto (con 25 mcg de alérgeno mayor del grupo 5), administrado antes y durante la estación polínica a 227 niños con rinoconjuntivitis y se observó una mejora significativa en las

puntuaciones de los síntomas y el uso de medicación.(104) Todos estos estudios realizados por especialistas demuestran claramente la eficacia de la SLIT en la reducción de la puntuación de los síntomas durante la estación de polen en los niños con rinitis y, además, también una reducción significativa en el uso de medicamentos. Por el contrario, otro estudio realizado en el contexto de atención primaria no mostró diferencias en los síntomas, días libres medicación de rescate y mejoría de calidad de vida (QoL) entre el activo y el grupo placebo, ni siquiera cuando el análisis de subgrupo fue llevado a cabo. (89) Los estudios sugieren que la SLIT es eficaz para el manejo de la rinitis en niños seleccionados y seguidos por especialistas.

Los alérgenos que se han utilizado con éxito en la SLIT en la edad pediátrica para la rinitis son el polen de **Phleum pratense, mezclas de 5 pólenes de pasto, Parietaria y el polen de Betulaceae y ácaros del polvo**. SLIT con el polen de olivo mostró sólo una mejoría en los síntomas (99) y un estudio de SLIT con polen de pasto fue negativo. (101)

SLIT EN NIÑOS CON ASMA

El estudio de Tari también examinó el efecto de SLIT en niños con asma. SLIT indujo una mejoría tanto en la hiperreactividad bronquial no específica, como específica. (23) Un estudio italiano doble ciego, controlado con placebo evaluó la eficacia y la seguridad de SLIT después de 2 años de tratamiento: hubo una disminución significativa en los síntomas de asma ($P = 0,0001$) y el uso de medicación ($p = 0,0001$) en el grupo activo ($n = 12$) en comparación con el grupo placebo ($n = 12$). La puntuación analógica visual de los síntomas del asma en general mejoraron en el grupo SLIT ($P = 0,0001$), pero no en el grupo placebo. (80) Otros estudios que han sido publicados muestran la eficacia y seguridad de la SLIT en niños sensibilizados a los ácaros del polvo en niños con asma. (232)

Un estudio realizado en 97 niños, con asma sensibles a los ácaros en Taiwán ha demostrado que SLIT fue eficaz para mejorar la puntuación de los síntomas tanto de día como de noche sino también mejorar la función pulmonar.(82) Sin embargo, otros 2 estudios DBPC-RCP con SLIT con ácaros en niños fueron negativos.(97) (84) En otro estudio realizado con niños sensibles a el polen de olivo hubo mejoría en el grado de disnea, sea en los síntomas, pero no en la puntuación de la medicación.(99)

Más recientemente fue publicado un meta-análisis de DBPC-RCT con SLIT en niños con asma. (64) tanto las variables de puntuación de los síntomas y el uso de medicación de rescate fueron calculadas con estándares de medidas diferentes (SMD) (Standardized Mean Differences) utilizando el modelo de efectos aleatorios. El paquete de software estadístico (Rev Man, 4.2.8, The Cochrane Collaboration, Oxford, Reino Unido) fue utilizado para realizar el meta-análisis después de las recomendaciones de la Colaboración Cochrane y las guías directrices para la elaboración de informes de calidad de los metanálisis. Con esta metodología se observó en general, una reducción significativa tanto en los síntomas ($p = 0,02$) y el uso de medicación ($p = 0,007$) después de SLIT en comparación con placebo. Sin embargo, todos estos estudios eran de pequeño tamaño (número total de pacientes 441) y el cálculo del efecto fue al mejor moderado.

Uno de los grandes ensayos recientes con SLIT a polen de pasto ha evaluado el efecto de los comprimidos de polen sobre el asma en niños de 5 a 16 años de edad. Los síntomas de asma (tos, respiración sibilante, disnea y síntomas inducidos por ejercicio) se redujeron significativamente, mientras que el uso de medicación de rescate se redujo, pero no significativamente. (51) **No hay consenso claro en cuanto al uso de la SLIT en los niños con síntomas de asma alérgica, particularmente aquellos con alergia al polen y rinitis alérgica concomitante.** (233) (234) **Los alérgenos que se han utilizado con éxito en la SLIT en la edad pediátrica para el asma alérgica son el polen de Phleum pratense y Betulaceae;** pero SLIT con extracto de polen de parietaria no mostraron eficacia.

(81) Por otra parte, ninguno de los estudios informó de parámetros objetivos, y el diagnóstico claro de asma por polen en estos pacientes es discutible.

SLIT EN OTROS PROCESOS ALÉRGICOS EN NIÑOS

Un único estudio en niños con dermatitis atópica (72) y un informe preliminar hecho en aquellos niños con alergia la leche de vaca mediada por IgE (235) tratados con SLIT, sugirió haber dado resultados positivos. Un DBPC-RCT mostró una eficacia en niños con síntomas cutáneos y respiratorios inducidos por el látex de caucho natural. (236) A 1 año, con SLIT al látex se observó una reducción en la puntuación de síntomas en los pacientes tratados y en la aparición de reacciones inducidas por reacción cruzada con frutos. Todos estos estudios abren una vía para estudiar la eficacia y seguridad de la SLIT en los niños que padecen síntomas alérgicos más allá de los tradicionales aeroalergenos estacionales o perennes. Sin embargo, se necesitan más estudios para definir aún más las indicaciones clínicas.

SEGURIDAD DE LA SLIT EN NIÑOS.

SCIT no se prescribe generalmente a los niños pequeños, principalmente debido a la preocupación respecto a su seguridad. (192) Se ha sugerido que los niños menores de 5 años de edad pueden tener dificultades para cooperar en un programa de inmunoterapia, en particular, en la comunicación de los síntomas de reacciones sistémicas. (48) También se sugiere que las inyecciones pueden ser traumáticas para los niños muy pequeños.

En tres estudios, dos observacionales y un estudio de farmacovigilancia , específicamente diseñado para evaluar la seguridad de SLIT en niños pequeños, se incluyó un total de 231 niños menores de 5 años de edad, quienes fueron tratados con diversos alergenos, de pólenes y de ácaros (33 pacientes recibieron alergoides). (63) (46) Fueron reportados eventos adversos en 5 a 15% de los pacientes en un total de 68.975 dosis, con tasas de 0,268, 0,0766 y 1,767 eventos adversos por cada 1.000 dosis en los 3 estudios. La mayoría de las reacciones parecían ser leves o moderadas y se resolvieron sin tratamiento.

En un estudio. (46) se redujo la dosis al cambiar de una forma sublingual de tragar a una forma sublingual escupida para controlar las reacciones gastrointestinales Un ensayo mayor aleatorio controlado (ECA) con SLIT para ácaros del polvo doméstico en 138 niños de 2-5 años con asma o rinitis mostró sólo eventos adversos locales leves a moderados. (193) (195).

¿CUALES SON LAS CUESTIONES CONTROVERSIALES PARA RESOLVER A FUTURO EN EL USO DE SLIT EN NIÑOS?

- * **La dosis óptima y la frecuencia de dosificación de la administración del alergeno.**
- * **Eficacia en pacientes que no responden a la farmacoterapia.**
- * **Gotas VS comprimidos.**
- * **La duración del tratamiento.**
- * **La eficacia a largo plazo.**
- * **La capacidad de prevención.**
- * **Eficacia en otros procesos alérgicos más allá de alergia respiratoria.**
- * **Slit en niños preescolares.**

REFERENCIAS

- (1) Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet*. 1911;i: 1572–1573.
- (2) Documento de opinión de la OMS Julio 2000.
- (3) Revista de alergología e inmunología clínica. Mayo 2003 vol 18.supl1. La rinitis alérgica y su impacto sobre el asma. ARIA workshop report
- (4) ARIA: Management of Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S147–336.)
- (5) Passalacqua G, Canonica GW. Allergen-specific sublingual immunotherapy for respiratory allergy. *BioDrugs* 2001;16:509-19.
- (6) Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ. WHO Position Paper Allergen Immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998;44(53):2-42.
- (7) Malling H-J, Abreu-Nogueira L, Alvarez-Cuesta E, et al. EAACI/ESPACI position paper on local immunotherapy. *Allergy* 1998;53:933-44.
- (8) Curtis HH. The immunizing cure of hayfever. *Med News (NY)*. 1900;77:16 –18.
- (9) Black JH. The oral administration of pollen. *J Lab Clin Med*. 1927;12:1156.
- (10) Black JH. The oral administration of pollen: clinical report. *J Lab Clin Med*. 1928;13:709.
- (11) Herxheimer H. Bronchial hypersensitization and hyposensitization in man. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1951;40:40 –57.
- (12) Herxheimer H, Prior EN. Further observations in induced asthma and bronchial hyposensitization. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1952;3:159–161.
- (13) Metha SB, Smith JM. Nasal hyposensitization and hayfever. *Clin Allergy*.1975;5:279 –284.
- (14) Taylor G, Shivalkar PR. Local nasal desensitization in allergic rhinitis. *Clin Allergy*. 1972;2:125–126.
- (15) Rebien W, Wahn U, Puttonen E, Maasch HG. Comparative study of immunological and clinical efficacy of oral and subcutaneous hyposensitization. *Allergologie*. 1980;3:101–109
- (16) Taudorf E, Weeke B. Orally administered grass pollen. *Allergy*. 1983;38:561–564.
- (17) Urbanek R, Gehl R. Wirksamkeit oral hiposensibilisierung beihausstabmilbenallergie. *Monatssch Kinderheilkd*. 1982;130:150 –152.
- (18) Committee on the safety of medicines. CSM update. Desensitizing vaccines. *BMJ*. 1986;293:948.
- (19) Malling H, Weeke B, eds. Immunotherapy. Position Paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 1993;48(Suppl 14):9 –35.

- (20) Scadding GK, Brostoff J. Low dose sublingual therapy in patients with allergic rhinitis due to dust mite. *Clin Allergy*. 1986;16:483– 491.
- (21) Bagnasco M, Mariani G, Passalacqua G, et al. Absorption and distribution kinetics of the mayor *Parietaria* allergen administered by noninjectable routes to healthy human beings. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100:121–129.
- (22) Bagnasco M, Passalacqua G, Villa G. Pharmacokinetics of an allergen and a monomeric allergoid for oromucosal immunotherapy in allergic volunteers. *Clin Exp Allergy*. 2001;31:54–60.
- (23) Tari MG, Mancino M, Monti G. Efficacy of sublingual immunotherapy in patients with rhinitis and asthma due to house dust mite. A doubleblind study. *Allergol Immunopathol*. 1990;18:277–284.
- (24) Sabbah A, Hassoun S, Le Sellin J, Andre C, Sicard H. A double-blind placebo-controlled trial by the sublingual route of immunotherapy with a standardized grass pollen extract. *Allergy*. 1994;49:309 –313.
- (25) Bousquet J, Lockey R, Malling HJ, eds. World Health Organization Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutical vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998;53:1– 42.
- (26) Malling HJ, Abreu-Nogueira J, Alvarez-Cuesta E, Bjorksten B, Bousquet J, et al. EAACI Position Paper on local immunotherapy. *Allergy*. 1998;53:933–944.
- (27) Bousquet J, Van Cauwenberge P, eds. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(Suppl):S147–S334.
- (28) Bousquet J, Khaltayev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63(Suppl 86):8 –160.
- (29) Nelson H, Oppenheimer J, Vatsia G, Buchmeier A. A double-blind, placebo-controlled evaluation of sublingual immunotherapy with standardized cat extract. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;92:229 –236.
- (30) Passalacqua G, Durham SR. Allergic rhinitis and its impact on asthma update: allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119: 881–891.
- (31) Wilson DR, Torres L, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis *Allergy* 2005;60:3– 8.
- (32) Penagos M, Compalati E, Tarantini F, Baena-Cagnani R, Huerta J, Passalacqua G, Canonica GW. Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in children. Meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97:141–148.
- (33) Calamita Z, Saconato H, Bronhara Pela` A, Atallah AN. Efficacy of Sublingual immunotherapy in asthma. Systematic review of randomized clinical trials. *Allergy*. 2006;61:1162–1172.
- (34) Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, Baena-Cagnani CE, Orozco S, et al. Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest*. 2008;133:599–609.
- (35) Pfaar O, Klimek L. Efficacy and safety of specific immunotherapy with a high-dose sublingual grass pollen preparation: a double-blind, placebocontrolled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100:256–63.

- (36) Durham SR, Yang WH, Pedersen MR, Johansen N, Rak S. Sublingual immunotherapy with once-daily grass-allergen tablets: a randomised controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:802–809.
- (37) Dahl R, Kapp A, Colombo G, de Monchy JG, Rak S, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:434–440.
- (38) Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Jager S, 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;120:1338–1345.
- (39) Passalacqua G, Guerra L, Fumagalli F, Canonica GW. Safety profile of sublingual immunotherapy. *Treat Respir Med*. 2006;5:225–234.
- (40) Cosmi L, Santarlasci V, Angeli R, Liotta F, Maggi L, et al. Sublingual immunotherapy with Dermatophagoides monomeric allergoid downregulates allergen-specific immunoglobulin E and increases both interferon-gamma- and interleukin-10-production. *Clin Exp Allergy*. 2006;36:261–272.
- (41) Bohle B, Kinaciyan T, Gerstmayr M, Radakovics A, Jahn-Schmid B, Ebner C. Sublingual immunotherapy induces IL-10-producing T regulatory cells, allergen-specific T-cell tolerance, and immune deviation. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:707–713.
- (42) Novembre E, Galli E, Landi F, Caffarelli C, Pifferi M, et al. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:851–857.
- (43) Marogna M, Tomassetti D, Bernasconi A, Colombo F, Massolo A, et al. Preventive effects of sublingual immunotherapy in childhood: an open randomized controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;101:206–210.
- (44) Berto P, Frati F, Incorvaia C. Economic studies of immunotherapy: a review. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008;8:585–590.
- (45) Agostinis F, Foglia C, Landi M, Cottini M, Lombardi C, et al. The safety of sublingual immunotherapy with one or multiple pollen allergens in children. *Allergy*. 2008;63:1637–1639.
- (46) Di Rienzo V, Minelli M, Musarra A, Sambugaro R, Pecora S, 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.
- (47) Cox L, Linneman D, Nolte H, Weldon D, Finegold I, Nelson HS. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:1021–1035.
- (48) A practice parameter second update. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. *Allergy Clin Immunol*. 2007;120:S25–S85.
- (49) Roder E, Berger MY, de Groot H, van Wijk RG. Immunotherapy in children and adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19:197–207.

- (50) Wahn U, Tabar A, Kuna P, Halken S, Montagut A, et al. Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:160–166.
- (51) Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E, Funck J, Kimmig M, et al. Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergentablet for sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123: 167–173.
- (52) G.Passalacqua y G.W.Canonica. Noninjection routes for immunotherapy. *JACI* 2003. mar,111 (3):437-48.
- (53) Erique E.Pineda F.Malek T, Bartra J, Basagaña M, et al. Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:1073–1079.
- (54) Severino MG, Cortellini G, Bonadonna P, Francescato E, Panzini I, et al. Sublingual immunotherapy for large local reactions (LLRs) caused by honeybee sting: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:44–48.
- (55) Canonica et al. History of sublingual immunotherapy. *WAO Journal.* November 2009.
- (56) A.Nieto, J del Pozo Machuca, J.Hernandez Peña. Immunoterapia con alergenos: vacunas terapeuticas para las enfermedades alérgicas. Adaptación del Documento de Opinión de la OMS, para pediatría extrahospitalaria. Julio 2000.
- (57) Artículo de Opinión de la OMS. J.Bousquet, R.Lockey, H.J.Mailing. Enero 1997. Immunoterapia con alergenos.
- (58) Bousquet J, Lockey R, Malling H-J. Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;102:558–562.
- (59) Cox LS, Larenas-Linnemamm D, Nolte H, Weldon D, Finegold I,Nelson HS. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:1021–1035.
- (60) Canonica WG, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, Bousquet PJ, Lockey RF, et al. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce the general validity of the results. *Allergy.* 2007;62:317–324.
- (61) Penagos M, Compalati E, Tarantini F, Baena-Cagnani R, Huerta J, et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a metanalysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97:141–148.
- (62) Sopo SM, Macchiaiolo M, Zorzi G, Tripodi S. Sublingual immunotherapy in asthma and rhinoconjunctivitis; systematic review of paediatric literature. *Arch Dis Child.* 2004;89:620–624.
- (63) Agostini F, Tellarini L, Canonica GW, Falagiani P, Passalacqua G. Safety of sublingual immunotherapy with a monomeric allergoid in very young children. *Allergy.* 2005;60:133–134.
- (64) Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, Baena-Cagnani CE, Socorro O, et al. Meta-analysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 Years of Age. *Chest.* 2008;133:599–609.
- (65) Global strategy for asthma management and prevention. *WHO/NHLBI workshop report.* National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute; Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Full Report 2007.

- (66) DiRienzo V, Marcucci F, Puccinelli P, Parmiani S, Frati F, et al. Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:206–210.
- (67) Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63(Suppl 86):8–160.
- (68) Wallace D, Dykewicz MS, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:s1–s84.
- (69) Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007: CD001936.
- (70) Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Jager S, 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;120:1338–1345.
- (71) Severino MG, Cortellini G, Bonadonna P, Francescato E, Panzini I, et al. Sublingual immunotherapy for large local reactions caused by honeybee sting: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:44–48.
- (72) Pajno G, Caminiti L, Vita D, Barberio G, Salzano G, et al. Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: a randomized double-blind placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:164–170.
- (73) Enrique E, Pineda F, Malek T, Bartra J, Basagana M, et al. Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: a randomized, double-blind, placebo controlled study with a standardized hazelnut extract. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:1073–1079.
- (74) Nettis E, Colanardi MC, Soccio AL, Marcandrea M, Pinto L, et al. Double-blind, placebo-controlled study of sublingual immunotherapy in patients with latex-induced urticaria: a 12-month study. *Br J Dermatol*. 2007;156:674–681.
- (75) Bahima AC, Sastre J, Enrique E, Ferná'ndez M, Alonso R, et al. Tolerance and effects on skin reactivity to latex of sublingual rush immunotherapy with a latex extract. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2004;14:17–25.
- (76) Canonica et al. Definition of sublingual immunotherapy patients selection. WAO Journal. November 2009.
- (77) Rodriguez F, Boquete M, Ibañez MD, de la Torre-Martinez F, Tabar AI. Once daily sublingual immunotherapy without up dosing. A new treatment schedule. *In Allergy Immunol* 2006;140:321-69.
- (78) Dahl R, Kapp A, Colombo G et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:434-40
- (79). Bousquet J, Scheinmann P, Guinnepain MT, Perrin-Fayolle M, Sauvaget J, et al. Sublingual swallow immunotherapy (SLIT) in patients with asthma due to house dust mites: a double-blind placebo-controlled study. *Allergy*. 1999;54:249–260.

- (80) Pajno GB, Morabito L, Barberio G, Parmiani S. Clinical and immunological effects of long-term sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mite: a double-blind study. *Allergy*. 2000;55:842–849.
- (81) Pajno G, Vita D, Parmiani S, Caminiti D, La Grutta S, Barberio G. Impact of sublingual immunotherapy on seasonal asthma and skin reactivity in children allergic to *Parietaria* pollen treated with inhaled fluticasone propionate. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:1641–1647. 38.
- (82) Niu CK, Chen WY, Huang JL, Lue KH, Wang JY. Efficacy of sublingual immunotherapy with high-dose mite extracts in asthma: a multicenter, double-blind, randomized, and placebo-controlled study in Taiwan. *Respir Med*. 2006;100:1374–1383.
- (83) Lue KH, Lin YH, Sun HL, Lu KH, Hsieh JC, Chou MC. 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.
- (84) Pham-Thi N, Scheinmann P, Fadel R, Combebias A, Andre C. Assessment sublingual immunotherapy efficacy in children with house dust mite-induced allergic asthma optimally controlled by pharmacologic treatment and mite-avoidance measures. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007; 18:47–57.
- (85) Stelmach I, Kaczmarek-Wozniak J, Majak P, Olszowiec-Chlebna M, Jerzynska J. Efficacy and safety of high-doses sublingual immunotherapy in ultra-rush scheme in children allergic to grass pollen. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:401–408.
- (86) Mortemousque B, Bertel F, De Casamayor J, Verin P, Colin J. Housedust mite sublingual-swallow immunotherapy in perennial conjunctivitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy*. 2003;33: 464–469.
- (87) Durham SR, Yang WH, Pedersen MR, Johansen N, Rak S. Sublingual immunotherapy with once-daily grass-allergen tablets: a randomised controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:802–809.
- (88) Dahl R, Kapp A, Colombo G, de Monchy JG, Rak S, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118: 434–440.
- (89) Roder E, Berger MY, Hop WC, Bernsen RM, de Groot H, Gerth van Wijk R. Sublingual immunotherapy with grass pollen is not effective in symptomatic youngsters in primary care. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:892–898.
- (90) Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Jager S, 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;120:1338–1345.
- (91) de Blay F, Barnig C, Kanny G, Purohit A, Leynadier F, et al. SUBLIM Group. Sublingual-swallow immunotherapy with standardized 3-grass pollen extract: a double-blind, placebo-controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;99:453–461.
- (92) Pfaar A, Klimek L. Efficacy and safety of specific immunotherapy with a high-dose sublingual grass pollen preparation: a double-blind, placebocontrolled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100:256–263.
- (93) Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E, Funck J, Kimmig F, et al. Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:167–173.

- (94) Nelson H, Oppenheimer J, Vatsia GA, Buchmeier A. A double-blind, placebo-controlled evaluation of sublingual immunotherapy with standardized cat extract. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;92:229–236.
- (95) Guez S, Vatrinet C, Fadel R, Andre´ C. House dust mite sublingual swallow immunotherapy in perennial rhinitis: a double-blind placebocontrolled study. *Allergy*. 2000;55:369–375.
- (96) Okubo K, Gotoh M, Fujieda S, Okano M, Yoshida H, et al. A Randomized double-blind comparative study of sublingual immunotherapy for cedar pollinosis. *Allergol Int*. 2008;57:265–75.
- (97) Hirsch T, Sahn M, Leupold W. Double-blind placebo-controlled study of sublingual immunotherapy with house dust mite extracts in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 1997;8:21–27.
- (98) Clavel R, Bousquet J, Andre C. Clinical efficacy of sublingual swallow immunotherapy: a double-blind placebo-controlled trial of a standardized five grass pollen extract in rhinitis. *Allergy*. 1998;53:493–498.
- (99) Vourdas D, Syrigou E, Potamianou P, Carat F, Batard T, et al. Doubleblind placebo-controlled evaluation of sublingual immunotherapy with a standardized olive tree pollen extract in pediatric patients with allergic rhinoconjunctivitis and mild asthma due to olive tree pollen sensitization. *Allergy*. 1998;53 662–671.
- (100) Lima MT, Wilson D, Pitkin L, Roberts A, Nouri-Aria K, et al. Grass pollen sublingual immunotherapy for seasonal rhinoconjunctivitis: a randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy*. 2002;32:507–514.
- (101) Bufe A, Ziegler-Kirbach E, Stoeckmann E, Heidemann P, Gehlhar K, et al. Efficacy of sublingual swallow immunotherapy in children with severe grass pollen allergic symptoms: a double-blind placebo-controlled study. *Allergy*. 2004;59:498–504.
- (102) Rolinck-Werninghaus C, Wolf H, Liebke C, Baars JC, Lange J, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multi-centre study on the efficacy and safety of sublingual immunotherapy (SLIT) in children with seasonal allergic rhinoconjunctivitis to grass pollen. *Allergy*. 2004;59:1285–1293.
- (103) Dahl R, Stender A, Rak S. Specific immunotherapy with SQ standardizedgrass allergen tablets in asthmatics with rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2006;61:185–190.
- (104) Wahn U, Tabar A, Kuna P, Halcken S, Montagut A, De Beaumont O. Efficacy and safety of 5 grass pollen sublingualimmunotherapy in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:160–166.
- (105) Moreno-Ancillo A, Moreno C, Ojeda P, Domínguez C, Barasona MJ, et al. Efficacy and quality of life with once-daily sublingual immunotherapy with grasses plus olive pollen extract without up dosing. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17:399–405.
- (106) Amar SM, Harbeck RJ, Sills M, Silveira LJ, O'Brien H, Nelson H. Response to sublingual immunotherapy with grass pollen extract: monotherapy versus combination in a multiallergen extract. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:150–156. 63. Wilson DR, Torres L, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Allergy*. 2005;60:3–8.
- (107) Wilson DR, Torres L, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. Cochrane Review. The Cochrane library issue, 2, 2003.

- (108) Calamita Z, Saconato H, Bronhara Pela` A, Nagib Atallah A. Efficacy of Sublingual immunotherapy in asthma. Systematic review of randomized clinical trials. *Allergy*. 2006;61:1162–1172.
- (109) Penagos M, Compalati E, Tarantini F, Baena-Cagnani R, Huerta J, et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in children. Meta analysis of randomized controlled trials. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97:141–148.
- (110) Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, Baena-Cagnani CE, Orozco S, et al. Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest*. 2008;133:599–609
- (111) Compalati E, Passalacqua G, Bonini M, Canonica GW. The efficacy of sublingual immunotherapy for house dust mites respiratory allergy: results of a GA2LEN meta-analysis. *Allergy* 2009; in press.
- (112) Nieto A, Mazon A, Pamies R, Bruno M, Navarro M, Montanes A. Sublingual immunotherapy for allergic respiratory diseases: an evaluation of meta-analyses. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:157–161.
- (113) Marogna M, Spadolini I, Massolo A et al. Clinical, functional, and immunologic effects of sublingual immunotherapy in birch pollinosis: a 3-year randomized controlled study. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:1184-8.
- (114) Smith H, White P, Annala I et al. Randomized controlled trial of high-dose sublingual immunotherapy to treat seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:831-7.
- (115) D'Ambrosio FP, Ricciardi L, Isola S, Savi E, Parmiani S, et al. Rush sublingual immunotherapy in *Parietaria* allergic patients. *Allergol Immunopathoh (Madr)*. 1996;24:146 – 151.
- (116) Marogna M, Massolo A, Spadolini I, Zanon P, Berra D, Passalacqua G. Efficacy of sublingual immunotherapy with single or multiple allergens in polysensitized patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;98:274 –280.
- (117) Lombardi C, Gargioni S, Venturi S, Zoccali P, Canonica GW, Passalacqua G. Controlled study of preseasonal immunotherapy with grass pollen extract in tablets: effect on bronchial hyperreactivity. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2001;11:41–45.
- (118) Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Clinical, functional, and immunologic effects of sublingual immunotherapy in birch pollinosis: a 3-year randomized controlled study. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:1184 –1188.
- (119) Mubecel Akdis MD PhD, Cezmi A Akdis Mecanismos de la inmunoterapia alérgeno-especifica. *Md. JACI* 2007; 119:780-9
- (120) Moingeon P, Batard T, Fadel R, Frati F, Sieber J, Van Overtvelt L. Immune mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy. *Allergy*. 2006;61:151–165.
- (121) Daeron M, Malbec O, Latour S, Arock M, Fridman WH. Regulation of high-affinity IgE receptor-mediated mast cell activation by low-affinity IgG receptors. *J Clin Invest*. 1995;95:577–585.
- (122) Robinson DS, Larche´ M, Durham SR. Tregs and allergic disease. *J Clin Invest*. 2004;114:1389–1397.

- (123) Mübeccel Akdis, Kurt Blaser and Cezmi Akdis. Nuevos conceptos en la patogénesis, prevención y tratamiento de enfermedades alérgicas *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:961-8.
- (124) Ling EM, Smith T, Nguyen XD, Pridgeon C, Dallman M, et al. Relation of CD4_CD25_regulatory T-cell suppression of allergen-driven T-cell activation to atopic status and expression of allergic disease. *Lancet*. 2004;363:608–615.
- (125) Akbari O, DeKruyff RH, Umetsu DT. Pulmonary dendritic cells producing IL-10 mediate tolerance induced by respiratory exposure to antigen. *Nat Immunol*. 2001;2:725–731.
- (126) Wakkach A, Fournier N, Brun V, Breitmayer JP, Cottrez F, Groux H. Characterization of dendritic cells that induce tolerance and T regulatory 1 cell differentiation in vivo. *Immunity*. 2003;18:605–617.
- (127) Jutel M, Pichler WJ, Skrbic D, Urwyler A, Dahinden C, Müller UR. Bee venom immunotherapy results in decrease of IL-4 and IL-5 and increase of IFN-gamma secretion in specific allergen-stimulated T cell cultures. *J Immunol*. 1995;154:4187–4194.
- (128) Wachholz PA, Durham SR. Induction of 'blocking' IgG antibodies during immunotherapy. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:1171–1174.
- (129) Shamji MH, Wilcock LK, Wachholz PA, Dearman RJ, Kimber I, et al. The IgE-facilitated allergen binding (FAB) assay: validation of a novel flow-cytometric based method for the detection of inhibitory antibody responses. *J Immunol Methods*. 2006;317:71–79.
- (130) Mothes N, Heinzkill M, Drachenberg KJ, Sperr WR, Krauth MT, et al. Allergen-specific immunotherapy with a monophosphoryl lipid A-adjuvanted vaccine: reduced seasonally boosted immunoglobulin E production and inhibition of basophil histamine release by therapy-induced blocking antibodies. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:1198–1208.
- (131) Wilson DR, Irani AM, Walker SM, Jacobson MR, Mackay IS, et al. Grass pollen immunotherapy inhibits seasonal increases in basophils and eosinophils in the nasal epithelium. *Clin Exp Allergy*. 2001;31:1705–1713.
- (132) Furin MJ, Norman PS, Creticos PS, Proud D, Kagey-Sobotka A, et al. Immunotherapy decreases antigen-induced eosinophil cell migration into the nasal cavity. *J Allergy Clin Immunol*. 1991;88:27–32.
- (133) Nouri-Aria KT, Wachholz PA, Francis JN, Jacobson MR, Walker SM, Wilcock LK, et al. Grass pollen immunotherapy induces mucosal and peripheral IL-10 responses and blocking IgG activity. *J Immunol*. 2004;172:3252–3259.
- (134) Jutel M, Akdis M, Blaser K, Akdis CA. Mechanisms of allergen specific immunotherapy T-cell tolerance and more. *Allergy* 2006; 61: 796-807.
- (135) Bousquet J, Demoly P. Specific immunotherapy – an optimistic future (Editorial). *Allergy* 2006; 61: 1155-1158.
- (136) Klimek L, Dormann D, Jarman ER, Cromwell O, Riechelmann H, Reske-Kunz AB. Short-term preseasonal birch pollen allergoid immunotherapy influences symptoms, specific nasal provocation and cytokine levels in nasal secretions, but not peripheral T-cell responses, in patients with allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 1999;29:1326–1335.
- (137) Rak S, Lowhagen O, Venge P. The effect of immunotherapy on bronchial hyperresponsiveness and eosinophil cationic protein in pollen-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 470-480

- (138) Novak N, Haberstock J, Bieber T, Allam J-P. The immune privilege of the oral mucosa. *Trends Mol Med.* 2008;14:191–19
- (139) Akdis CA, Barlan IB, Bahceciler N, Akdis M. Immunological mechanisms of sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006; 61 (Suppl 81): 11-14.
- (140) Allam JP, Novak N, Fuchs C. Characterization of dendritic cells from human oral mucosa: a new Langerhans cell type with high constitutive FcεRI expression. *J Allergy Clin Immunol*, 2003; 112: 141-148.
- (141) Canonica GW and Passalacqua G. Noninjection routes immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 437-448. .
- (142) Bagnasco M, Passalacqua G, Villa G, Augeri C, Flamigni G, et al. Pharmacokinetics of an allergen and a monomeric allergoid for oromucosal immunotherapy in allergic volunteers. *Clin Exp Allergy.* 2001;31: 54–60.
- (143) Bagnasco M, Mariani G, Passalacqua G, Motta C, Bartolomei M, et al. Absorption and distribution kinetics of the major *Parietaria judaica* allergen (Par j 1) administered by noninjectable routes in healthy human beings. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;100:122–129.
- (144) Dahl R, Kapp A, Colombo G, de Monchy JGR, Rak S, et al. Sublingual grass allergen tablet immunotherapy provides sustained clinical benefit with progressive immunologic changes over 2 years. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:512–518.
- (145) Frew AJ, Powell RJ, Corrigan CJ, Durham SR; UK Immunotherapy Study Group. Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:319 –325.
- (146) Bohle B, Kinaciyan T, Gerstmayr M, Radakovics A, Jahn-Schmid B, Ebner C. Sublingual immunotherapy induces IL-10-producing T regulatory cells, allergen-specific T-cell tolerance, and immune deviation. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:707–713.
- (147) Fanta C, Bohle B, Hirt W, Siemann U, Horak F, et al. Systemic immunological changes induced by administration of grass pollen allergens via the oral mucosa during sublingual immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol.* 1999;120:218 –224.
- (148) Zemann B, Schwaerzler C, Griot-Wenk M, Nefzger M, Mayer P, et al. Oral administration of specific antigens to allergy-prone infant dogs induces IL-10 and TGF-beta expression and prevents allergy in adult life. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:1069 –1075.
- (149) Van Wilsem EJ, Van Hoogstraten IM, Breve´ J, Scheper RJ, Kraal G. Dendritic cells of the oral mucosa and the induction of oral tolerance. A local affair. *Immunology.* 1994;83:128 –132.
- (150) Pilette C, Nouri-Aria KT, Jacobson MR, Wilcock LK, Detry B, et al. Grass pollen immunotherapy induces an allergen-specific IgA2 response associated with mucosal TGF- β expression. *J Immunol.* 2007;178: 4658–4666.
- (151) Allam JP, Novak N, Fuchs C, Asen S, Berge´ S, et al. Characterization of dendritic cells from human oral mucosa: a new Langerhans' cell type with high constitutive Fc-epsilon RI expression. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112:141–148.
- (152) Novak N, Bieber T, Katoh N. Engagement of Fc epsilon RI on human monocytes induces the production of IL-10 and prevents their differentiation in dendritic cells. *J Immunol.* 2001;167:797– 804.

- (153) von Bubnoff D, Matz H, Frahnert C, Rao ML, Hanau D, et al. FcεRI induces the tryptophan degradation pathway involved in regulating T cell responses. *J Immunol.* 2002;169:1810–1816.
- (154) Allam JP, Peng WM, Appel T, Wenghoefer M, Niederhagen B, et al. Toll-like receptor 4 ligation enforces tolerogenic properties of oral mucosal Langerhans cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:368-374.
- (155) Lue KH, Lin YH, Sun HL, Lu KH, Hsieh JC, Chou MC. 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.
- (156) Rolinck-Werninghaus C, Kopp M, Liebke C, Lange J, Wahn U, Niggemann B. Lack of detectable alterations in immune responses during sublingual immunotherapy in children seasonal allergic rhinoconjunctivitis to grass pollen. *Int Arch Allergy Immunol.* 2005;136:134–141.
- (157) Pajno GB, Morabito L, Barberio G, Parmiani S. Clinical and immunologic effects of long-term sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mites: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy.* 2000;55:842–849.
- (158) Dehlink E, Eiwegger T, Gerstmayr M, Kampl E, Bohle B, et al. Absence of systemic immunologic changes during dose build-up phase and early maintenance period in effective specific sublingual immunotherapy in children. *Clin Exp Allergy.* 2006;36:32–39.
- (159) Passalacqua G, Albano M, Fregonese L, Riccio A, Pronzato C, et al. Randomised controlled trial of local allergoid immunotherapy on allergic inflammation in mite-induced rhinoconjunctivitis. *Lancet.* 1998;351: 629–632.
- (160) Passalacqua G, Albano M, Riccio A, Fregonese L, Puccinelli P, et al. Clinical and immunologic effects of a rush sublingual immunotherapy to *Parietaria* species: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104:964–968.
- (161) Ippoliti F, De Santis W, Volterrani A, Lenti L, Canitano N, et al. Immunomodulation during sublingual therapy in allergic children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2003;14:216–221.
- (162) Bahceciler NN, Arikan C, Taylor A, Akdis M, Blaser K, et al. Impact of sublingual immunotherapy on specific antibody levels in asthmatic children allergic to house dust mites. *Int Arch Allergy Immunol.* 2005; 136:287–294.
- (163) Lima MT, Wilson D, Pitkin L, Roberts A, Nouri-Aria K, et al. Grass pollen sublingual immunotherapy for seasonal rhinoconjunctivitis: a randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy.* 2002;32:507–514.
- (164) Allam JP, Stojanovski G, Friedrichs N, Peng W, Bieber T, et al. Distribution of Langerhans cells and mast cells within the human oral: new application sites of allergens in sublingual immunotherapy? *Allergy.* 2008;63:720–727.
- (165) Marcucci F, Sensi L, Incorvaia C, Di Cara G, Moingeon P, Frati F. Oral reactions to sublingual immunotherapy: a bioptic study. *Allergy.* 2007; 62:1475–1477.
- (166) Marcucci F, Sensi L, Frati F, Senna GE, Canonica GW, et al. Sublingual tryptase and ECP in children treated with grass pollen sublingual immunotherapy (SLIT): safety and immunologic implications. *Allergy.* 2001;56:1091–1095.

- (167) Cosmi L, Santarasci V, Angeli R, Liotta F, Maggi L, et al. Sublingual immunotherapy with Dermatophagoides monomeric allergoid downregulates allergen-specific immunoglobulin E and increases both interferon-gamma- and interleukin-10-production. *Clin Exp Allergy*. 2006; 36:261–272.
- (168) Fenoglio D, Puppo F, Cirillo I, Vizzaccaro A, Ferrera A, et al. Sublingual specific immunotherapy reduces PBMC proliferations. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2005;37:147–151.
- (169) Savolainen J, Jacobsen L, Valovirta E. Sublingual immunotherapy in children modulates allergen-induced in vitro expression of cytokine mRNA in PBMC. *Allergy*. 2006;61:1184 –1190.
- (170) Ippoliti F, De Santis W, Volterrani A, Lenti L, Canitano N, et al. Immunomodulation during sublingual therapy in allergic children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2003;14:216 –221.
- (171) Ciprandi G, Cirillo I, Fenoglio D, Marseglia G, Tosca MA. Sublingual immunotherapy induces spirometric improvement associated with IL-10 production: preliminary reports. *Int Immunopharmacol*. 2006;6:1370–1373.
- (172) Ciprandi G, Fenoglio D, Cirillo I, Vizzaccaro A, Ferrera A, et al. Induction of interleukin 10 by sublingual immunotherapy for HDMs: a preliminary report. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;95:38–44.
- (173) Savolainen J, Nieminen K, Laaksonen K, Laiho T, Jacobsen L, et al. Allergen-induced in vitro expression of IL-18, SLAM and GATA-3 mRNA in PBMC during sublingual immunotherapy. *Allergy*. 2007;62:949–953.
- (174) O’Hehir RE, Gardner LM, de Leon MP, Hales BJ, Biondo M, et al. House dust mite sublingual immunotherapy: the role for TGF-beta and functional regulatory T cells. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 (Aug 20) [Epub ahead of print].
- (175) Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling HJ, Valovirta E. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy*. 2006;61(Suppl 82):1–20.
- (176) Stewart GE, 2nd, Lockey RF. Systemic reactions from allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;90:567–578.
- (177) Dunskey EH, Goldstein MF, Dvorin DJ, Belecanech GA. Anaphylaxis to sublingual immunotherapy. *Allergy*. 2006;61:1235.
- (178) Eifan AO, Keles S, Bahceciler NN, Barlan IB. Anaphylaxis to multiple pollen allergen sublingual immunotherapy. *Allergy*. 2007;62:567–568.
- (179) Antico A, Pagani M, Crema A. Anaphylaxis by latex sublingual immunotherapy. *Allergy*. 2006;61:1236 –1237.
- (180) Blazowski L. Anaphylactic shock because of sublingual immunotherapy overdose during third year of maintenance dose. *Allergy*. 2008;63:374.
- (181) de Groot H, Bijl A. Anaphylactic reaction after the first dose of sublingual immunotherapy with grass pollen tablet. *Allergy*. 2009;64:963–964.
- (182) Reid MJ, Lockey RF, Turkeltaub PC, Platts-Mills TA. Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985–1989. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;92:6 –15.
- (183) Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990–2001. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:1129 –1136.

- (184) Amin HS, Liss GM, Bernstein DI. Evaluation of near-fatal reactions to allergen immunotherapy injections. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:169–175.
- (185) Moreno C, Cuesta-Herranz J, Fernandez-Tavora L, Alvarez-Cuesta E. Immunotherapy safety: a prospective multi-centric monitoring study of biologically standardized therapeutic vaccines for allergic diseases. *Clin Exp Allergy.* 2004;34:527–531.
- (186) Dolz I, Martinez-Cocera C, Bartolome JM, Cimarra M. A double-blind, placebo-controlled study of immunotherapy with grass-pollen extract Alutard SQ during a 3-year period with initial rush immunotherapy. *Allergy.* 1996;51:489–500.
- (187) Cox L. Advantages and disadvantages of accelerated immunotherapy schedules. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:432–434.
- (188) Simons FER, Anthony JF, Ignacio JA, Bruce SB, David BKG, Fred DF, et al. Risk assessment in anaphylaxis: Current and future approaches. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:S2–S24.
- (189) Kleine-Tebbe J, Ribel M, Herold DA. Safety of a SQ-standardised grass allergen tablet for sublingual immunotherapy: a randomized, placebocontrolled trial. *Allergy.* 2006;61:181–184.
- (190) Larsen TH, Poulsen LK, Melac M, Combebias A, Andre C, Malling HJ. Safety and tolerability of grass pollen tablets in sublingual immunotherapy—a phase-1 study. *Allergy.* 2006;61:1173–1176.
- (191) Rossi RE, Monasterolo G. A pilot study of feasibility of ultra-rush (20–25 minutes) sublingual-swallow immunotherapy in 679 patients (699 sessions) with allergic rhinitis and/or asthma. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2005;18:277–285.
- (192) Bousquet J, Lockey R, Malling HJ, Alvarez-Cuesta E, Canonica GW, Chapman MD, et al. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. World Health Organization. American academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998; 81(5 Pt 1):401–405.
- (193) Rodriguez-Santos O. Sublingual immunotherapy for Allergic rhinitis and asthma in children from two to five years of age with mite allergy. *Revista Alergia México.* 2008;55:71–75.
- (194) Lombardi C, Gargioni S, Cottini M, Canonica GW, Passalacqua G. The safety of sublingual immunotherapy with one or more allergens in adults. *Allergy.* 2008;63:375–376.
- (195) Fiocchi A, Pajno G, La Grutta S, Pezzuto F, Incorvaia C, et al. Safety of sublingual-swallow immunotherapy in children aged 3 to 7 years. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;95:254–258.
- (196). Quirino T, Iemoli E, Siciliani E, Parmiani S, Milazzo F. Sublingual vs injective immunotherapy in grass pollen allergic patients: a double-blind double-dummy study. *Clin Exp Allergy.* 1996;26:1253–1261.
- (197) Khinchi S, Poulsen LK, Carat F, Andre´ C, Malling HJ. Clinical efficacy of sublingual swallow and subcutaneous immunotherapy in patients with allergic rhinoconjunctivitis due to birch pollen. A double-blind double-dummy placebo-controlled study. *Allergy.* 2004;59:45–53.
- (198) Bernardis P, Agnoletto M, Puccinelli P, Parmiani S, Pozzan M. Injective VS sublingual immunotherapy in *Alternaria tenuis* allergic patients. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 1996;6:55–62.

- (199) Piazza I, Bizzarro N. Humoral response to subcutaneous, oral and nasal immunotherapy for allergic rhinitis due to dermatophagoides pteronyssinus. *Ann Allergy*. 1993;71:461– 469.
- (200) Mungan D, Misirligil Z, Gurbuz L. Comparison of the efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy in mite sensitive patients with rhinitis and asthma: a placebo-controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999;82:485– 490.
- (201) Mauro M, Russello M, Incorvaia C, Gazzola GB, Di Cara G, Frati F. Comparison of efficacy, safety and immunologic effects of subcutaneous and sublingual immunotherapy in birch pollinosis: a randomized study. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2007;39:119 –122.
- (202) Marogna M, Spadolini I, Massolo A, et al. *Long lasting effect according to the duration of SLIT: a 15-year prospective study* [abst]. XXVI EAACI Meeting, Goteborg 2007:276.
- (203) 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. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007;142:70 –78.
- (204) Tahamiler R, Saritzali G, Canakcioglu S. Long-term efficacy of sublingual immunotherapy in patients with perennial rhinitis. *Laryngoscope*. 2007;117:965–969.
- (205) Spergel JM. Atopic march: link to upper airways. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5:17–21.
- (206) Guerra S, Sherrill DL, Baldacci S, Carrozzi L, Pistelli F, et al. Rhinitis is an independent risk factor for developing cough apart from colds among adults. *Allergy*. 2005;60:343–349.
- (207) Lombardi C, Passalacqua G, Gargioni S, Senna G, Ciprandi G, Scordamaglia A, et al. The natural history of respiratory allergy: a follow-up study of 99 patients up to 10 years. *Respir Med*. 2001;95:9 –12.
- (208) Leynaert B, Neukirch C, Kony S, Guenegou A, Bousquet J, et al. Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:86–93.
- (209) Toren K, Olin AC, Hellgren J, Hermansson BA. Rhinitis increases the risk for adult-onset asthma: a Swedish population-based case-control study (MAP-study). *Respir Med*. 2002;96:635– 641.
- (210) Cruz AA, Popov T, Pawankar R, Annesi-Maesano I, Fokkens W, et al. Common characteristics of upper and lower airways in rhinitis and asthma: ARIA update, in collaboration with GA2LEN. *Allergy*. 2007; 62(Suppl 85):1– 41.
- (211) Shaaban R, Zureik M, Soussan D, Neukirch C, Heinrich J, et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study *Lancet*. 2008;372:1049 –1057.
- (212) Townley RG, Ryo UY, Kolotkin BM, Kang B. Bronchial sensitivity to methacholine in current and former asthmatic and allergic rhinitis patients and control subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 1975;56:429–442.
- (213) Marogna M, Massolo A, Berra D, Zanon P, Chiodini E, et al. The type of sensitizing allergen can affect the evolution of respiratory allergy. *Allergy*. 2006;61:1209 –1215.
- (214) Kulig M, Klettke U, Wahn V, Forster J, Bauer CP, Wahn U. Development of seasonal allergic rhinitis during the first 7 years of life. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106:832– 839.

- (215) Mosges R, Klimek L. Today's allergic rhinitis patients are different: new factors that may play a role. *Allergy*. 2007;62:969–975.
- (216). Adinoff AD, Rosloniec DM, McCall LL, Nelson HS. Immediate skin test reactivity to Food and Drug Administration-approved standardized extracts. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;86:766–774.
- (217) ETAC Study Group. Allergic factors associated with the development of asthma and the influence of cetirizine in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial: first results of ETAC. Early Treatment of the Atopic Child. *Pediatr Allergy Immunol*. 1998;9:116–124.
- (218) Simons FE. Early Prevention of Asthma in Atopic Children (EPAAC) Study Group. Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: an 18-month study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18:535–542.
- (219) Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F, et al. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med*. 2006;354:1998–2005.
- (220) Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. An important study of inhaled corticosteroids in childhood asthma showing no preventive potential after cessation of treatment. *N Engl J Med*. 2006;354:1985–1997.
- (221) Johnstone DE, Dutton A. The value of hyposensitization therapy for bronchial asthma in children—a 14-year study. *Pediatrics*. 1968;42:793–802.
- (222) Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:251–256.
- (223) Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken 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;62:943–948.
- (224) Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy*. 2001;31:1392–1397.
- (225) Purello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Merendino RA, Isola S, Puccinelli P, et al. Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study. *Clin Exp Allergy*. 2001;31:1295–1302.
- (226) Limb SL, Brown KC, Wood RA, Eggleston PA, Hamilton RG, Adkinson NF Jr. Long-term immunologic effects of broad-spectrum aeroallergen immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2006;140:245–251.
- (227) Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IA, Gnehm HP. Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy*. 2006;61:198–201.
- (228) Pajno GB, Passalacqua G, Vita D, Caminiti L, Parmiani S, Barberio G. Sublingual immunotherapy abrogates seasonal bronchial hyperresponsiveness in children with *Parietaria*-induced respiratory allergy: a randomized controlled trial. *Allergy*. 2004;59:883–887.
- (229) Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Randomized controlled open study of sublingual immunotherapy for respiratory allergy in real-life: clinical efficacy and more. *Allergy*. 2004;59:1205–1210.

- (230) Larenas-Linnemann D. Sublingual immunotherapy in children: more optimism today. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009;20:399–400
- (231) Valovirta E, Jacobsen L, Ljorring C, Koivikko A, Savolainen J. Clinical efficacy and safety of sublingual immunotherapy with tree pollen extract in children. *Allergy.* 2006;61:1177–1183.
- (232) Bahceciler NN, Isik U, Barlan IB, Basaran MM. Efficacy of sublingual immunotherapy in children with asthma and rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatr Pulmonol.* 2001;32:49 –55.
- (233) Baena-Cagnani CE, Passalacqua G, Gomez M, Zernotti ME, Canonica GW. New perspectives in the treatment of allergic rhinitis and asthma in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2007;7:201–206.
- (234) Cox L. Sublingual immunotherapy in pediatric allergic rhinitis and asthma: efficacy, safety, and practical considerations. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2007;7:410–420.
- (235) de Boissieu D, Dupont C. Sublingual immunotherapy for cow's milk protein allergy: a preliminary report. *Allergy.* 2006;61:1238 –1239.
- (236) Bernardini R, Campodonico P, Burastero S, Azzari C, Novembre E, et al. Sublingual immunotherapy with a latex extract in paediatric patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin.* 2006;22: 1515–1522.
- (237) F.Marcucci, L.Sensi, G.Di Cara, C.Incorvaia, F.Frati. Dose Dependence of immunological response to Slit. *Allergy.* 2005. jul:60(7):952-6

DRA PEREYRA GRACIELA
CARRERA DE ESPECIALISTA EN ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLINICA
AAIBA. UBA
AÑO 2010