



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO

*EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL  
EN NIÑOS CON ASMA, SENSIBLES A ÁCAROS DEL POLVO.  
UN ESTUDIO CIEGO ALEATORIZADO*

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:  
DRA. ODETTE PONS MARTIN DEL CAMPO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD:  
ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA

ASESOR DE TESIS:

DR. JAVIER GOMEZ VERA

NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO:

179.2012

2012





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

DR. FÉLIX OCTAVIO MARTINEZ ALACALÁ  
COORDINADOR DE CCAPADESI

---

DR. GUILBALDO PATIÑO CARRANZA.  
JEFE DE ENSEÑANZA

---

DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ ARELLANO  
JEFE DE INVESTIGACIÓN

---

DR. JAVIER GOMEZ VERA  
TITULAR DEL CURSO DE ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA

---

DR. JAVIER GOMEZ VERA  
ASESOR DE TESIS

## AGRADECIMIENTOS

*Son muchas las personas especiales a las que me gustaría agradecer su amistad, apoyo, ánimo y compañía en las diferentes etapas de mi vida. Algunas están aquí conmigo y otras en mis recuerdos y en el corazón. Sin importar en donde estén quiero darles las gracias por formar parte de mi y por todo lo que han brindado.*

*En este camino de residencia, he encontrado una gran cantidad de conocimientos, experiencias, así como el gusto de conocer, convivir y aprender de grandes maestros en materia de la alergia e inmunología, infinitas gracias a los Dres Ortega Gómez, Espinoza Ayala, Gómez Vera, López Tiro y Ramírez del Pozo.*

*A mi madre y hermanas por su gran ejemplo y valioso apoyo en todo momento desde el inicio de mis estudios en medicina.*

*A ti Augusto por tu impulso a seguir adelante y apoyo incondicional.*

*A mis compañeras de residencia y ahora amigas Gloria y Amanda por compartir este camino y por todas las vivencias en estos dos años.*

## **ÍNDICE**

I. TÍTULO E INVESTIGADOR	1
II.COORDINADOR Y JEFE DE ENSEÑANZA	2
III.TITULAR DEL CURSO Y ASESOR DE TESIS	3
IV.AGRADECIMIENTOS	4
V.ÍNDICE	5
VI.RESUMEN	6
VII.ABSTRACT	7
VIII.INTRODUCCIÓN	8
IX.MARCO TEÓRICO	9
X.HIPÓTESIS	14
XI.OBJETIVOS	14
XII.MATERIAL Y MÉTODOS	14
XIII.DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	14
XIV.RESULTADOS	16
XV.DISCUSIÓN	17
XVI. CONCLUSIÓN	18
XVII. ANEXOS	19
XVIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	21

## **RESUMEN**

**Antecedentes:** El asma es la inflamación crónica de las vías aéreas la cual se asocia a la presencia de hiperrespuesta bronquial que produce episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos. El curso crónico inflamatorio hace que la base del tratamiento sea la terapia antiinflamatoria temprana, en combinación con broncodilatadores, anticolinérgicos etc, además de inmunoterapia que es hoy el único tratamiento que modifica la alteración inmunológica de las patologías alérgicas. La inmunoterapia es la administración gradual de cantidades crecientes de una vacuna de alérgenos a un sujeto alérgico, que posteriormente mejore los síntomas asociados con la exposición posterior a los alérgenos causantes.

**Objetivo:** Evaluar la eficacia y la seguridad de la inmunoterapia sublingual en niños con Asma sensibles a ácaro del polvo.

**Material y métodos:** Se llevó a cabo un ensayo clínico, aleatorizado, incluyendo a niños y niñas de entre 2 y 6 años con diagnóstico de Asma, con alergia corroborada por pruebas cutáneas positivas para Ácaros del Polvo (*Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae*) que acudieron a la consulta externa del servicio de Alergia del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", para su inclusión se solicitó consentimiento informado.

Se clasificó a los pacientes por nivel de gravedad de acuerdo a las Guías PRACTALL. Se inició tratamiento médico según se requirió, se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos para recibir inmunoterapia sublingual o subcutánea durante 6 meses, se utilizó la escala visual análoga llamada Prueba de control del Asma ACT infantil, en cada visita.

**Resultados:** En el grupo de inmunoterapia sublingual se incluyeron 22 pacientes con edad media de 3.1 años, IgE media de 191UI/ml, eosinófilos totales de 353.

En el grupo de inmunoterapia subcutánea se incluyeron 19 pacientes con edad media de 4 años, IgE media de 388.1UI/ml y eosinófilos totales de 349.

A 6 meses de estudio se encontró diferencia significativa en relación a la mejoría de síntomas ( $p < 0.0001$ ) en ambos grupos. No encontrándose diferencia significativa al compararse a los 6 meses del tratamiento en ambos grupos.

Se observó que en el grupo de inmunoterapia subcutánea al final solo el 17.1% tuvieron un control perfecto en síntomas. y en el grupo de inmunoterapia sublingual se encontró el 44.4%.

En cuanto a los efectos secundarios no se registraron en el grupo de inmunoterapia sublingual y en el grupo de inmunoterapia subcutánea el 17.7% reportó efectos locales únicamente.

**Conclusiones:** se observó mejoría de síntomas clínicos de manera mas rápida en inmunoterapia subcutánea y a los 6 meses ambos grupos presentaron mejoría de síntomas respiratorios

Se demostró que existe mayor seguridad de la inmunoterapia sublingual y que además hay un mejor cumplimiento por parte del paciente para administración de esta

Este estudio se espera que proporcione información útil sobre la posición de la inmunoterapia sublingual con ácaros del polvo doméstico en niños de 2 a 6 años con diagnóstico de asma

En estudios posteriores se debe ampliar la muestra de pacientes en estudio, aumentar la duración de tratamiento y además incluir otros grupos de edad.

## ABSTRACT

**Background:** Asthma is a chronic inflammation of the airways which is associated with the presence of bronchial hyperresponsiveness to produce recurrent episodes of wheezing, breathlessness, chest tightness and coughing. During chronic inflammation causes the mainstay of treatment is early anti-inflammatory therapy, in combination with bronchodilators, anticholinergics etc., plus immunotherapy is now the only treatment that modifies the immune disturbance of allergic diseases. Immunotherapy is the gradual administration of increasing amounts of allergen vaccine to an allergic subject, which subsequently improves the symptoms associated with subsequent exposure to allergens that cause.

**Objective:** To evaluate the efficacy and safety of sublingual immunotherapy in children with asthma sensitive to dust mites.

**Material and methods:** We conducted a randomized clinical trial including children aged 2 to 6 years diagnosed with asthma, with allergy confirmed by positive skin tests for dust mites (*Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae*) who attended the outpatient service Allergy Regional Hospital "Mr. Adolfo Lopez Mateos" for inclusion informed consent was requested.

Patients were classified by severity according to the Guidelines PRACTALL. It began as requiring medical treatment, were randomized into two groups to receive subcutaneous or sublingual immunotherapy for 6 months, we used the visual analog scale called the Asthma Control Test ACT child at each visit.

**Results:** In the SLIT group included 22 patients with mean age of 3.1 years, mean IgE 191UI/ml, eosinófls total 353. In the subcutaneous immunotherapy group included 19 patients with mean age of 4 years, IgE and eosinophils 388.1UI/ml average of 349 total.

A 6-month study found significant differences in relation to improvement of symptoms ( $p < 0.0001$ ) in both groups. No significant difference was found when compared at 6 months of treatment in both groups.

It was observed that subcutaneous immunotherapy group at the end only 17.1% had perfect control symptoms. and the sublingual immunotherapy group was found 44.4%.

As for side effects were recorded in the sublingual immunotherapy group and the subcutaneous immunotherapy group 17.7% reported local effects only.

**Conclusions:** There was improvement in clinical symptoms in a more rapid subcutaneous immunotherapy and at 6 months both groups had improvement in respiratory symptoms

It was shown that there is greater safety of sublingual immunotherapy and also there is better compliance by the patient for administration of this

This study is expected to provide useful information on the position of sublingual immunotherapy with house dust mites in children 2 to 6 years diagnosed with asthma

Future studies should expand the sample of patients studied, increasing the duration of treatment and also include other age groups.

## **INTRODUCCIÓN**

La inmunoterapia con alérgenos consiste en la administración gradual de cantidades crecientes de una vacuna de alérgenos a un sujeto alérgico, alcanzado una dosis que al ser eficaz, mejora los síntomas asociados con la exposición posterior a los alérgenos causantes de enfermedades alérgicas principalmente las que son respiratorias como asma y rinitis alérgica.

La inmunoterapia específica, usualmente administrada por la vía subcutánea, es considerada como la única modificadora de la respuesta biológica alérgica, y es reconocida como una parte esencial en la terapéutica de la alergia respiratoria, la relevancia de la inmunoterapia en el tratamiento de la alergia respiratoria es que puede prevenir la progresión de la alergia respiratoria en niños, por lo que actúa como prevención secundaria.

El uso de la inmunoterapia sublingual fue propuesta hace 20 años con la importancia de minimizar el riesgo de efectos severos secundarios, posiblemente relacionada con la vía de administración. Después de algunos años y de muchos estudios realizados en adultos y niños, la inmunoterapia sublingual fue finalmente aceptada como una alternativa viable para enfermedades alérgicas principalmente respiratorias.

La evidencia de la eficacia de la inmunoterapia sublingual en niños no son concluyentes. En diversas revisiones se concluyó que no había pruebas suficientes para recomendar la inmunoterapia sublingual para su uso en la práctica clínica habitual. En su revisión de Cochrane, Wilson et al, concluyeron que la inmunoterapia sublingual es un tratamiento aceptado para los adultos, los estudios con niños revelaron una reducción significativa en los síntomas y las puntuaciones de los medicamentos, pero el número de participantes fue pequeño.

Es importante conocer las vías de administración de la inmunoterapia ya que las enfermedades alérgicas tienen una prevalencia alta y creciente en todo el mundo. En particular la alergia respiratoria que es causada por la sensibilización a aeroalergenos ambientales como pólenes, hongos, epitelios de animales y ácaros ya que este se encuentra en cantidades importantes en las casas, siendo el principal alérgeno intramuro causante de síntomas respiratorios desde edades muy tempranas.

## **MARCO TEÓRICO**

### ASMA

El asma es la inflamación crónica de las vías aéreas en la que juegan un papel destacado determinadas células y mediadores. Este proceso se asocia a la presencia de hiperrespuesta bronquial que produce episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos, particularmente durante la noche o la madrugada. Estos episodios se asocian generalmente con un mayor o menor grado de obstrucción al flujo aéreo a menudo reversible de forma espontánea o con tratamiento.(1)

El asma es una condición crónica que produce modificación en las vías aéreas, cuando son estimuladas por alérgenos u otros disparadores ambientales. (1,2)

En la hiperreactividad, el musculo liso de las vías aéreas se contrae y reduce excesivamente en respuesta a alérgenos inhalables o irritantes.

Este estado es seguido por la respuesta inflamatoria, el cual generalmente contribuyen al desarrollo del asma por los siguientes mecanismos:

- a) El sistema inmune responde a alérgenos u otros disparadores ambientales por la liberación de células lanco y otros factores inmunológicos de las vías aéreas.
- b) Los factores inflamatorios causan que se inflamen las vías aéreas, al llenarse con líquidos y producir moco espeso.

Esta combinación de eventos resulta en sibilancias, dificultad respiratoria, incapacidad para exhalar apropiadamente y tos productiva con expectoración.

La inflamación aparece en los pulmones de todos los pacientes con asma, aun en casos leves.(2)

En la patogenia del asma, con dominio del perfil de linfocitos Th2, intervienen eosinófilos, células cebadas, IL-4, IL-5, IL-13, TNF- $\alpha$ , IgE (en forma variable) y, con mayor actividad, células Th17 y Treg. Cuando el proceso inflamatorio es crónico hay actividad de metaloproteasas y fibroblastos, como elementos de reparación y remodelación bronquial.(2,3)

La activación de las células cebadas, a través de moléculas de IgE adheridas a sus receptores sobre la membrana celular, o por estímulos osmóticos o químicos, provoca la liberación de mediadores vasoactivos con efectos proinflamatorios y broncoconstrictores, en particular a través de la histamina y los leucotrienos. Los eosinófilos juegan un papel importante como marcador inflamatorio del asma, debido a su actividad en la pared bronquial y al daño tisular ocasionado por sus enzimas y la liberación de leucotrienos y otras citocinas. El incremento de eosinófilos tisulares y pulmonares se correlaciona a menudo con una mayor gravedad del asma. Los neutrófilos pueden aumentar su presencia pulmonar durante las exacerbaciones del asma. (10,12,18)

En su momento, se han reportado diversos factores epidemiológicos que de alguna manera influyen en la prevalencia del asma como la edad de inicio, la severidad inicial, la falta de lactancia materna, la introducción temprana de fórmulas infantiles, la introducción temprana de alimentos no lácteos, el tabaquismo involuntario, ciertas infecciones virales tempranas, el mes de nacimiento, la presencia de contaminantes ambientales, y el contacto temprano con alergenios ambientales en el hogar. De todos ellos, en estudios de análisis de probabilidad, la exposición temprana a alergenios potentes como el ácaro del polvo casero ha mostrado una alta correlación con el desarrollo de asma. Incluso una reducción a la mitad en el grado de exposición al ácaro reduce a la mitad el grado de sensibilización, así como el grado de asma en individuos ya sensibilizados. (1,2,3)

### EPIDEMIOLOGÍA

Se calcula que 300 millones de personas en el mundo tienen asma y 255 000 individuos murieron por este padecimiento en el año 2005. La prevalencia del asma es variable en diferentes regiones del mundo. El asma es la enfermedad crónica más común en la población infantil, es un problema de salud pública en varios países y en las naciones en desarrollo representa el 80% de la mortalidad por asma.(1)

En forma global se considera que la prevalencia del asma en la población varía entre 1% y 18%. En escolares de algunas regiones de México, la prevalencia de asma fluctúa entre 4.5% y 12.6%.<sup>(4)</sup>

En general, se ha calculado que la incidencia anual de asma en adultos es de 4.6 a 5.9 por 1 000 en mujeres y de 3.6 a 4.4 por 1 000 en hombres. En México, el asma se incluyó dentro de las enfermedades reportables desde 1995, aunque el primer registro confiable comenzó al año siguiente.<sup>(4)</sup>

La tasa bruta de mortalidad por asma en el mundo en el año 2001, de acuerdo con la OMS, fue de 3.73 por 100 000 habitantes. En México, la tasa de mortalidad en 2003 fue de 1.8 por 100 000 habitantes; los grupos de edad más afectados son los menores de un año con una tasa de 2.9 y los mayores de 65 con una tasa de 22.6 por 100 000 habitantes.<sup>(4)</sup>

#### DIAGNÓSTICO DE ASMA

Se basa en la historia clínica (entorno social, ambiental y antecedentes hereditarios) además en el examen físico, así como estudios complementarios de función pulmonar.

En el cuadro clínico característico hay tos, sibilancias, secreciones bronquiales y dificultad respiratoria variable. Es de carácter episódico, cursa con exacerbaciones, que ceden espontáneamente o mediante tratamiento farmacológico. En los periodos entre crisis, el paciente puede estar asintomático.<sup>(1,2)</sup>

Los síntomas aparecen lentamente, durando varios días presentándose de forma aguda de manera súbita.

El cuadro agudo, requiere el uso oportuno de medicamentos broncodilatadores y antiinflamatorios y pueden poner en riesgo la vida.

El asma crónica tiene síntomas constantes con exacerbaciones esporádicas, el paciente suele referir tos intermitente incrementada por aire frío, humo de cigarro, ejercicio físico o exposición a aeroalergenos.

La tos suele ser seca e irritativa, posteriormente productiva, se presenta durante el día, la noche o bien ser persistente.<sup>(1,2)</sup>

#### ESTUDIOS DE GABINETE

Rayos X, debe ser parte de la evaluación inicial, está indicada una placa posteroanterior y lateral de tórax.

Pruebas de función pulmonar, como flujometría ya que es una forma de monitorizar la función pulmonar que se encuentra al alcance de todos los pacientes y médicos; y la espirometría que es un estudio completo que mide volúmenes y capacidades pulmonares. Cuando la reversibilidad del VEF1 es del 12%, se considera un dato sugestivo de asma. <sup>(2)</sup>

OTROS EXÁMENES: las pruebas en piel con alérgenos representan la primera herramienta para determinar el estatus alérgico. Ya que estas son simple y rápidas de realizar, y tienen un bajo costo y alta sensibilidad. La determinación de la IgE específica en suero no sobrepasa la fiabilidad de los resultados de las pruebas de la piel y es más caro. <sup>(1)</sup>

#### TRATAMIENTO

CONTROL AMBIENTAL: evitar la exposición a aereolergenos u otras modificaciones ambientales, tienen impacto en el desarrollo y curso clínico de la enfermedad.

ALERGENOS: los principalmente implicados difieren de acuerdo al clima, estación del año y factores sociales. La sensibilización mas frecuentes es con ácaros del polvo casero, cucaracha, *Alternaria* y gato.<sup>(2,5)</sup>

En climas templados la concentración media de alérgenos de ácaros (Der p1) puede ser hasta de 20 a 40µg/grde polvo; un gramo de polvo contiene de 1000 a 3000 ácaros; la exposición a 2mg de alérgeno, aumenta el riesgo de sensibilización y con solo 500, se incrementa el riesgo de síntomas agudos.<sup>(2)</sup>

## MANEJO FARMACOLOGICO

Broncodilatadores: es uno de los medicamentos que mas se usa en el manejo del asma, existen dos tipos de broncodilatadores: los beta dos agonistas de acción rápida son los broncodilatadores de elección de los eventos agudos de asma; revierten de forma casi inmediata y por tiempo limitado el espasmo del musculo liso bronquial.

Los beta-dos agonistas de acción prolongada son de elección para el control a largo plazo, previenen los síntomas nocturnos y el asma inducida por el ejercicio.(1,2)

Anticolinérgicos: el mecanismo de acción está relacionado con el sistema nervioso autónomo, la broncoconstricción/broncodilatación, secreción de moco y posible degranulación de células cebadas.

Antiinflamatorios: los corticoesteroides son los agentes antiinflamatorios mas potentes disponibles, en el asma, inhiben la respuesta inflamatoria evitando la liberación de fosfolipasas A2 y de citocinas inflamatorias. Disminuyen la hiperreactividad bronquial, previenen la respuesta tardía y mejorar la función pulmonar.

Los sistémicos están recomendados en los casos agudos graves y en asma grave persistente. Los esteroides inhalados son antiinflamatorios tópicos cuya ventaja es actuar en el sitio de aplicación a dosis bajas y con efectos secundarios mínimos.(1,2)

## INMUNOTERAPIA

La inmunoterapia con alérgenos consiste en la administración gradual de cantidades crecientes de una vacuna de alérgenos a un sujeto alérgico, alcanzado una dosis que se eficaz, mejorando los síntomas asociados con la exposición posterior al alérgeno causante.(2, 6,7)

La vía de administración habitual de la inmunoterapia es la vía subcutánea. En los últimos años se ha demostrado la utilidad de otras vías como la vía sublingual.

La inmunoterapia con alérgenos está indicada en pacientes diagnosticados de rinitis y asma alérgicas y en pacientes alérgicos a los venenos de himenópteros, en los que se hayan demostrado anticuerpos específicos (IgE) frente a alérgenos clínicamente relevantes.

La duración recomendada de la inmunoterapia esta habitualmente comprendida entre 3 y 5 años. La interrupción de esta debe ser individualizada.

La inmunoterapia en la rinitis y en el asma alérgicos mediados por IgE se utilizará en combinación de las otras formas de tratamiento (evitación del alérgeno, tratamiento farmacológico y educación del paciente). (2,8,6,7)

La importancia de la sensibilidad a ácaros del polvo doméstico para el asma está indicado por el mayor riesgo de asma en individuos con pruebas cutáneas positivas a los ácaros, la relación de los síntomas con los niveles de exposición a ácaros del polvo doméstico en pacientes asmáticos sensibles a los ácaros, y la mejoría de síntomas cuando los pacientes disminuyen la exposición a los ácaros del polvo de la casa. No es de extrañar entonces, que casi la mitad de los estudios de inmunoterapia que entraron en los meta-análisis de la inmunoterapia para el asma eran con extractos de ácaros del polvo doméstico. La inmunoterapia con alergenos para el tratamiento de la rinitis perenne, debido a la alergia a ácaros del polvo doméstico también ha sido eficaz.(6)

## CÉLULAS QUE PARTICIPAN EN LA RESPUESTA INMUNE

La rinitis y el asma alérgicas se deben a la inhalación de determinados alérgenos en sujetos susceptibles genéticamente. Los aeroalergenos mas frecuentemente implicados son los pólenes de gramíneas, árboles y malezas, los ácaros del polvo doméstico, los epitelios de animales y las esporas de hongos.

El mecanismo está basado en la reacción de hipersensibilidad tipo I de la clasificación de Gell y Coombs. Esta reacción de hipersensibilidad esta mediada por la IgE, que es capaz de unirse por

su fragmento Fc a células que tienen receptores de alta afinidad FcεRI como células cebadas y basófilos, o receptores de baja afinidad FcεRII como macrófagos, eosinófilos y plaquetas.

La síntesis de IgE se regula principalmente por la interleucina-4 (IL-4) que amplifica la síntesis de IgE por las células plasmáticas, mientras que el interferón gamma (IFN-γ) la disminuye.

Una vez que se produce la síntesis de IgE específica frente a un determinado aeroalergeno, esta queda fijada en la membrana de las células ya nombradas. En posteriores contactos se produce unión antígeno-anticuerpo, dando lugar a la unión de dos moléculas de IgE por cada molécula de antígeno. Se produce entonces un cambio conformacional de la membrana de la célula cebada permitiendo la salida de mediadores preformados como son la histamina o el factor quimiotáctico de eosinófilos. Posteriormente se sintetizan nuevos mediadores por activación de la fosfolipasa A2 de la membrana lipídica y se originan a partir de ácido araquidónico por la vía de la lipooxigenasa, los leucotrienos y tromboxanos y, por la vía de la ciclooxigenasa las prostaglandinas. De esta manera acuden al lugar diferentes células como eosinófilos y producen acciones sobre las fibras musculares lisas y la permeabilidad muscular. Estos mediadores y sus acciones son los responsables de la aparición de la tos, disnea, sibilancias etc...(7,8)

Actualmente se conocen diferentes subtipos de poblaciones linfocitarias, destacan las Th1 y Th2, recientemente se ha descrito otro subtipo Th3. En los pacientes sanos no alérgicos predominan las células CD4 del subtipo Th1 productoras de IL-2, IL-3, IFNγ, y GM-CSF. En los pacientes alérgicos predomina el subtipo Th2 productor de IL-4 e IL-5.

Los linfocitos producen una serie de linfocinas: interleucina 4(IL-4), interleucina 5 (IL-5) e interferón gamma (INF-γ), que regulan la síntesis de IgE. Por otro lado, la interleucina 3 (IL-3), interleucina 5 (IL-5) y el factor estimulante de crecimiento de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF) controlan la producción de eosinófilos.(8)

## **INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL**

La inmunoterapia es hoy el único tratamiento que modifica la alteración inmunológica de las patologías alérgicas. Desde sus primeras aplicaciones por L. Noon y J. Freeman, que describieron la "inoculación profiláctica" para prevenir los síntomas de la fiebre del heno, la vía de administración ha sido subcutánea, la cual no ha sido demostrada su eficacia claramente, además de que su administración es algo traumática y existe un porcentaje considerable de eventos adversos locales, aunque se ha reportado incidentes adversos serios que han puesto en peligro la vida del paciente

La primera publicación de la inmunoterapia sublingual data de hace veinte años, describiendo este tratamiento con extractos de ácaros del polvo casero para rinitis alérgica. En 1998 el *Position Paper* de la OMS acerca de inmunoterapia fue el primer escrito que reconoció a la inmunoterapia sublingual como alternativa válida. (2)

## **MECANISMOS INMUNOLÓGICOS DE LA INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL**

Los mecanismos inmunológicos que subyacen al efecto beneficioso comprobado de la inmunoterapia sublingual no son bien conocidos. La mucosa oral representa una unidad inmunológica única, con un contacto permanente con alérgenos nativos, dentro del tracto gastrointestinal en el cual la tolerancia es un hecho natural tras el contacto con el antígeno. Entre los factores que participan en la inducción de tolerancia oral se encuentran la naturaleza y dosis del antígeno. Se sabe que la administración de una única dosis da a un proceso de delección inmune, en tanto que la administración de múltiples dosis favorece la generación de células T reguladoras y cómo, además, la administración de dosis muy bajas provoca inmunidad.

Los patrones de respuesta del sistema inmune de las mucosas son la respuesta inmune local (con producción de IgA secretora y activación de células T) o bien la tolerancia, que es la respuesta normal frente a antígenos proteicos solubles, dicha tolerancia se ejerce por mecanismos de supresión activa, delección clonal y anergia clonal.(7,8)

### **Contacto del antígeno con la mucosa oral**

El contacto del antígeno con la mucosa oral es crítico y se sabe que el antígeno no es absorbido en la boca, la hipótesis más probable es que el antígeno se procese en el anillo de Waldeyer, y que en este lugar se produzcan la presentación del antígeno y la consecuente activación inmunológica o bien la tolerancia.(8, 9)

Las células dendríticas participan en la iniciación de la respuesta inmunitaria como células presentadoras de antígeno profesionales. Se localizan en la mayoría de los tejidos, capturan y procesan el antígeno, expresan gran cantidad de moléculas del complejo principal de histocompatibilidad, activan la expresión de moléculas co-estimuladoras y migran a los ganglios linfáticos y bazo donde activan la respuesta T. Las células dendríticas maduras interactúan con las células T y las instruyen para que inicien las respuestas inmunes. La activación de las células dendríticas inmaduras con antígeno soluble da lugar a tolerancia, tanto sobre células CD4 y CD8, como sobre células memoria.(7)

### **Modificación de respuesta Th2**

Los estudios realizados sobre inmunoterapia parecen confirmar que este tratamiento es capaz de expandir la respuesta inmune Th1 y suprimir la respuesta Th2.

La administración de dosis crecientes de alérgeno, como ocurre en el curso de la inmunoterapia, provoca los siguientes efectos inmunológicos: 1) disminución en la producción de citocinas Th2 (IL4, IL5) con una disminución en la producción de IgE, disminución de la diferenciación de eosinófilos y en la activación de basófilos y células cebadas, con la consecuente disminución de la respuesta de hipersensibilidad inmediata. 2) incremento en la producción de citocinas Th1 (IFN $\gamma$ , IL2, IL12) y producción de IgG. 3) incremento de células T reguladoras con producción de IL-10 y TGF- $\beta$ , citocinas que controlan la respuesta inflamatoria, produciéndose una hiporrespuesta antigénica específica.

La mucosa oral es particularmente rica en células presentadoras de antígeno productoras de IL-12. Esta citocina promueve preferentemente una respuesta Th1, de tal forma que un posible mecanismo de tolerancia inculcado por la vía sublingual podría implicar la diferenciación Th1/Th2 y consecuentemente la producción de IgE. Entre los cambios observados tras la inmunoterapia sublingual, parece que las células dendríticas de mucosa oral producen IL12 y activan la respuesta Th1, y asimismo, se produce IL10. Y en algunas ocasiones se ha observado la disminución en la producción de IL-13.(7,8,9)

### **EFFECTOS SOBRE LOS MECANISMOS DE INFLAMACIÓN**

Se ha observado una reducción significativa de los neutrófilos, eosinófilos y de la molécula de adhesión ICAM-1.

### **CÉLULAS T REGULADORAS Y CITOCINAS**

Las células dendríticas en presencia de IL-10 son capaces de activar la diferenciación de las células T reguladoras. La IL-10 y el TGF- $\beta$  cooperan en la respuesta T reguladora dentro del contexto de una respuesta inmunitaria normal. Se ha observado que la IL-10 y el TGF- $\beta$  se producen en el curso del tratamiento con inmunoterapia.

Existen 4 tipos de células T reguladoras, que juegan un papel importante en alergia y asma: las células Th3, Tr y CD4+CD25+, que inhiben a las células T efectoras y a las células NKT, que facilitan su desarrollo y diferenciación. (7,8,9)

### **EFFECTOS SECUNDARIOS**

En un metaanálisis se reportaron como efectos secundarios de la inmunoterapia sublingual más comunes síntomas orales, nasales y oculares descritas como prurito y lagrimeo. Hasta el momento no se ha reportado reacciones sistémicas letales ni graves, únicamente se refiere en un estudio por

Tari 3 pacientes con asma grave asociada a la administración de la inmunoterapia, atribuido a sobredosis.(13)

### **DEFINICIÓN DEL PROBLEMA**

En niños asmáticos alérgicos a ácaro *Dermatophagoides pteronyssinus* ¿La inmunoterapia sublingual es mejor que la inmunoterapia subcutánea para el control de síntomas?

### **HIPOTESIS**

La inmunoterapia sublingual es más eficaz que la inmunoterapia subcutánea para el control de síntomas del asma en una población pediátrica

### **OBJETIVO GENERAL**

Evaluar la efectividad y la seguridad de la inmunoterapia sublingual en niños con Asma sensibles a ácaro del polvo doméstico.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Comparar el tiempo de modificación de síntomas en cuanto a manejo con vacuna subcutánea y sublingual

Valorar y comparar reacciones adversas a inmunoterapia sublingual y subcutánea

Valorar apego al tratamiento, comparado entre las dos diferentes modalidades de inmunoterapia

Generar nuevas investigaciones sobre vacuna subcutánea en niños para valorar los factores que influyen en la respuesta a esta

### **JUSTIFICACIÓN**

Durante años se ha manejado con buenos resultados la inmunoterapia subcutánea en pacientes con asma, en Europa desde hace varios años la inmunoterapia sublingual ha sido una alternativa utilizada en estos pacientes, sin embargo en nuestro continente ha sido poca la evidencia de una buena respuesta a la vacuna sublingual , la cual consideramos una buena alternativa para el manejo de niños con diagnóstico de asma, ya que puede ser un método menos traumático y con respuestas favorables en menos tiempo que la inyección de dosis crecientes de inmunoterapia subcutánea, ya que los preparados de vacuna sublingual contienen una mayor cantidad de alergen.

### **MATERIAL Y MÉTODOS**

TIPO DE INVESTIGACIÓN: se llevó a cabo un ensayo clínico, experimental, comparativo, doble ciego

### **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO**

Se llevó a cabo un ensayo clínico, aleatorizado, incluyendo a niños y niñas de entre 2 y 6 años con diagnóstico de Asma, con alergia corroborada por pruebas cutáneas positivas para Ácaros del Polvo (*Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae*) que acudieron a la consulta externa del servicio de Alergia del Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos”, para su inclusión se solicitó consentimiento informado para las madres de los niños (Anexo 1).

Se clasificó a los pacientes por nivel de gravedad de acuerdo a las Guías PRACTALL. Se inició tratamiento con broncodilatadores inhalados, esteroides inhalados, sistémicos, inhibidores de leucotrienos, inhibidores de fosfodiesterasa según se requiera dependiendo del grado de severidad de acuerdo a las guías PRACTALL y se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos para recibir inmunoterapia sublingual o subcutánea durante 6 meses, para la aleatorización se utilizó sobres cerrados que contenían la opción vacuna sublingual o subcutánea y los formatos de recolección de datos.

Se realizó un cuestionario a las madres de los pacientes para conocer sobre antecedentes heredofamiliares de alergia, antecedentes personales, tiempo de inicio de síntomas y uso de tratamientos previos. Además se programaron consultas mensuales para interrogar sobre síntomas clínicos, una escala visual análoga, y exploración física, todos los datos se reportarán en el formato de recolección de datos.

Los resultados se capturaron en una base de datos y se analizaron estadísticamente, valorando mejoría, modificaciones en niveles de severidad de acuerdo a PRACTALL, y en la Escala visual Análoga en un programa SPSS versión 15.

### **GRUPOS DE ESTUDIO**

Niños y niñas de entre 2 y 6 años con diagnóstico de Asma, con alergia corroborada por pruebas cutáneas positivas para Ácaros del Polvo (*Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae*) que acuden a la consulta externa del servicio de Alergia del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", para su inclusión se solicitó asentamiento informado al paciente y consentimiento informado para las madres de los niños (Anexos 1 y 2 respectivamente).

### **GRUPO PROBLEMA**

Se incluyeron a niños y niñas de entre 2 y 6 años con diagnóstico de Asma, con alergia corroborada por pruebas cutáneas positivas para Acaros del Polvo (*Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae*) que acudieron a la consulta externa del servicio de Alergia del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos y se trataron con inmunoterapia sublingual específica.

### **GRUPO TESTIGO**

Se incluyeron a niños y niñas de entre 2 y 6 años con diagnóstico de Asma, con alergia corroborada por pruebas cutáneas positivas para Acaros del Polvo (*Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae*) que acudieron a la consulta externa del servicio de Alergia del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos y que fueron tratados con inmunoterapia subcutánea específica.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Hombres y mujeres de entre 2 y 6 años con diagnóstico de Asma con pruebas cutáneas positivas para Ácaros del Polvo, *Dermatophagoides pteronisinus* y *Dermatophagoides farinae*, que ameritaron tratamiento con inmunoterapia, asistentes a la consulta externa del servicio de Alergia del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", que aceptaron participar en el estudio firmando un consentimiento informado por el padre, madre o tutor.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Pacientes menores de 2 o mayores de 6 años, que no acepten participar en el estudio  
Pacientes con inmunoterapia previa  
Pacientes alérgicos a pólenes, epitelios de animales.  
Pacientes sin asma

### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

Pacientes en quienes se suspenda el tratamiento por mal apego al tratamiento.  
Pacientes que no acudan a las citas para consulta para revisión y realización de cuestionario.

## **RESULTADOS**

Se incluyeron 42 pacientes pediátricos entre 2 a 6 años de edad con una media de 3.54 años con diagnóstico de asma y que se corroboró alergia a ácaros del polvo *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae* con pruebas cutáneas. Se asignaron en dos grupos para recibir inmunoterapia sublingual en 18 pacientes y 17 pacientes con inmunoterapia subcutánea. Se aplicó escala visual análoga (Prueba de Control de Asma infantil ACT) en cada visita.

En el grupo de inmunoterapia sublingual se incluyeron 22 pacientes con edad media de 3.1 años, IgE media de 191UI/ml, eosinófilos totales de 353, de los cuales se excluyeron 4 pacientes 2 por mal apego al tratamiento y dos pacientes por no acudir a la consulta.

En el grupo de inmunoterapia subcutánea se incluyeron 19 pacientes con edad media de 4 años, IgE media de 388.1UI/ml y eosinófilos totales de 349, se excluyeron tres pacientes por mal apego al tratamiento.

A 6 meses de estudio se encontró diferencia significativa en relación a la mejoría de síntomas ( $p < 0.0001$ ) en ambos grupos. No encontrándose diferencia significativa al compararse a los 6 meses del tratamiento en ambos grupos.

En el grupo de inmunoterapia subcutánea el 17.7% paso de pobre control a control perfecto y 82.3% paso a control favorable.

En el grupo de inmunoterapia sublingual el 44.4% paso a control perfecto y el 55.6% paso a control favorable.

En relación al tiempo se encontró que en el grupo de inmunoterapia subcutánea existe una diferencia estadísticamente significativa a partir de la segunda visita ( $p = 0.001$ ) no así en el grupo de inmunoterapia sublingual ( $p = 0.142$ ) en la tercera visita se encontró que en el grupo de inmunoterapia sublingual existe diferencia significativa ( $p = 0.40$ ) en relación al grupo de inmunoterapia subcutánea ( $p = 0.171$ ).

En cuanto a los efectos secundarios no se registraron en el grupo de inmunoterapia sublingual y en el grupo de inmunoterapia subcutánea el 17.7% reportó efectos locales únicamente.

### **CARACTERÍSTICAS GENERALES**

	<b>GENERAL</b>	<b>IT SUBLINGUAL</b>	<b>IT SUBCUTÁNEA</b>
EDAD	3.54	3.11	4
IgE SÉRICA	286	191.08	388.1
LEUCOCITOS	8234	8112	8350
EOSINOFILOS	351	359	353
REFLUJO GASTROESOFÁGICO	20	11	9

## **DISCUSIÓN**

La inmunoterapia sublingual como tratamiento para alergia es objeto de controversia y aún no es aprobado en EE.UU. por la Food and Drug Administration. Por el contrario, hay un uso cada vez mayor de la inmunoterapia sublingual en países europeos así como en el nuestro por la amplia evidencia de la eficacia y seguridad, además se ha demostrado que existe mayor apego al tratamiento con inmunoterapia sublingual ya que se evita el uso de jeringas y dolor al momento de la aplicación.

En nuestro estudio se demuestra la efectividad de la inmunoterapia subcutánea es similar a la de la inmunoterapia sublingual, se observó también que un mayor porcentaje de pacientes del grupo tratados con inmunoterapia sublingual alcanzó un control perfecto de los síntomas en la escala visual análoga aplicada a los 6 meses de tratamiento.

En un inicio se observa mejoría de síntomas en menor tiempo en el grupo de pacientes tratados con inmunoterapia subcutánea, alcanzado mejoría a los 6 meses, sin embargo los pacientes tratados con inmunoterapia sublingual alcanzaron la mejoría significativa hasta los 6 meses de tratamiento.

En estudios relacionados se han reportado como efectos secundarios de la inmunoterapia sublingual dolor abdominal, y molestias locales, en nuestro estudio no se reportan efectos secundarios al uso de esta ruta para inmunoterapia.

## **CONCLUSIÓN**

Nuestro estudio fue diseñado de acuerdo con las recomendaciones recientes para la investigación sobre el establecimiento de la eficacia y seguridad de la inmunoterapia sublingual. Observándose mejoría de síntomas clínicos de manera mas rápida en inmunoterapia subcutánea y a los 6 meses ambos grupos presentaron mejoría de síntomas respiratorios

La inmunoterapia sublingual ha ganado una amplia evidencia de la eficacia y seguridad y cada vez se utiliza con mayor frecuencia para modificar el curso de la enfermedad alérgica principalmente la respiratoria.

Aparte de mayor seguridad, las ventajas de la inmunoterapia sublingual se encuentran en un mejor cumplimiento por parte del paciente para administración de esta, más que la inmunoterapia subcutánea

Este estudio se espera que proporcione información útil sobre la posición de la inmunoterapia sublingual con ácaros del polvo doméstico en niños de 2 a 6 años con diagnóstico de asma

En estudios posteriores se debe ampliar la muestra de pacientes en estudio, aumentar la duración de tratamiento y además incluir otros grupos de edad.

## **ANEXOS**



HOSPITAL REGIONAL LICENCIADO ADOLFO LOPEZ MATEOS

ISSSTE

CONSENTIMIENTO INFORMADO

***Eficacia y seguridad de la inmunoterapia sublingual en niños con asma, sensibles a ácaros del polvo. Un estudio ciego aleatorizado***

FECHA: \_\_\_\_\_

NOMBRE DEL PACIENTE: \_\_\_\_\_

SE LE HA SOLICITADO PARTICIPAR EN UN PROYECTO DE INVESTIGACION. ES IMPORTANTE QUE LEA Y ENTIENDA LOS SIGUIENTES PRINCIPIOS APLICABLES A LOS INDIVIDUOS QUE ACEPTEN PARTICIPAR EN EL PROYECTO DE INVESTIGACION

1. LA PARTICIPACION EN LA INVESTIGACION ES UN DECISIÓN COMPLETAMENTE VOLUNTARIA.
2. USTED PODRÁ RETIRARSE DEL ESTUDIO EN CUALQUIER MOMENTO SIN QUE ESTO REPRESENTA ALGUN TIPO DE PENALIZACIÓN O PÉRDIDA DE LOS BENEFICIOS CON LOS QUE ACTUALMENTE CUENTA.
3. EL PROPÓSITO DE ESTA INVESTIGACIÓN, LA FORMA EN LA QUE SE DESARROLLARÁ Y LA PARTICIPACIÓN QUE USTED TENDRÁ EN ELLA, SE DESCRIBEN A CONTINUACIÓN, DE FORMA TAL QUE USTED TENGA LA INFORMACIÓN NECESARIA PARA TOMAR UNA DECISIÓN RESPECTO A ACEPTAR PARTICIPAR EN EL ESTUDIO O NO, CUALQUIER INFORMACION ADICIONAL O DUDA, PUEDE SER DISCUTIDA CON LOS INVESTIGADORES A CARGO DEL DESARROLLO DEL ESTUDIO.

EL ESTUDIO CONSISTE EN ADMINISTRAR INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL O SUBCUTÁNEA ESPECIFICA PARA DERMATOPHAGOIDES PTERONYSSINUS A PACIENTES QUE CUENTEN CON EL DIAGNÓSTICO DE ASMA Y QUE SEAN SENSIBLES A ACARO DEL POLVO, LOS CUALES SE LES DARÁ UN SEGUIMIENTO DURANTE 6 MESES, VALORANDO LA EVOLUCION CLÍNICA DE ACUERDO A ESCALA VISUAL ANÁLOGA Y CUESTIONARIO LOS CUALES SE REALIZARAN DE MANERA MENSUAL.

NOMBRE COMPLETO DE PADRE O TUTOR: \_\_\_\_\_

FIRMA: \_\_\_\_\_

# TEST DEL CONTROL DE ASMA EN NIÑOS

• ESTA SECCIÓN DEBE SER CONTESTADA POR EL NIÑO (A)

1. ¿CÓMO TE SIENTES?

MUY MAL 0	MAL 1	BIEN 2	MUY BIEN 3	<input type="text"/>
-----------	-------	--------	------------	----------------------

2. ¿TE CUESTA TRAJER O CORRER, HACER EJERCICIO, JUGAR O SUBIR EN BICICLETA?

MUCHO, NO PUEDO HACER LO QUE QUIERO 0	BASTANTE Y NO ME GUSTA 1	POCO, PERO OK 2	SIN PROBLEMAS 3	<input type="text"/>
---------------------------------------	--------------------------	-----------------	-----------------	----------------------

3. ¿TE DA TOS POR ASMA?

SI, SIEMPRE 0	CASI SIEMPRE 1	A VECES 2	NO 3	<input type="text"/>
---------------	----------------	-----------	------	----------------------

4. ¿TE DESPIERTAS EN LA NOCHE POR EL ASMA?

SI, SIEMPRE 0	CASI SIEMPRE 1	A VECES 2	NO 3	<input type="text"/>
---------------	----------------	-----------	------	----------------------

5. ¿CUÁNTOS DÍAS PRESENTÓ SINTOMAS DURANTE EL DÍA EN LAS ÚLTIMAS 4 SEMANAS?

0 DÍAS 5	1-3 DÍAS 4	4-10 DÍAS 3	11-18 DÍAS 2	19-24 DÍAS 1	TODOS LOS DÍAS 0	<input type="text"/>
----------	------------	-------------	--------------	--------------	------------------	----------------------

6. ¿CUÁNTOS DIAS TUVO SILBIDO POR ASMA EN EL DIA EN LAS ÚLTIMAS 4 SEMANAS?

0 DÍAS 5	1-3 DÍAS 4	4-10 DÍAS 3	11-18 DÍAS 2	19-24 DÍAS 1	TODOS LOS DÍAS 0	<input type="text"/>
----------	------------	-------------	--------------	--------------	------------------	----------------------

7. ¿CUÁNTOS DIAS SU NIÑO (A) SE DESPERTÓ EN LA NOCHE POR ASMA EN LAS ÚLTIMAS 4 SEMANAS?

0 DÍAS 5	1-3 DÍAS 4	4-10 DÍAS 3	11-18 DÍAS 2	19-24 DÍAS 1	TODOS LOS DÍAS 0	<input type="text"/>
----------	------------	-------------	--------------	--------------	------------------	----------------------

TOTAL

NOMBRE DEL PACIENTE: \_\_\_\_\_

CÉDULA: \_\_\_\_\_

FECHA: \_\_\_\_\_

No DE VISITA: \_\_\_\_\_

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA. GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION NHLB/WHO 2010
2. Méndez de Inocencio J I, Huerta López JG, Bellanti JA, Ovilla Martínez R, Escobar Gutierrez A, ALERGIA ENFERMEDAD MULTISISTÉMICA, ed Panamericana 2008
3. Martínez Aguilar NE, *Etiopatogenia, factores de riesgo y desencadenantes del asma*, Revista Alergia México 2009, S10-S23
4. Vargas Becerra M, *Epidemiología del Asma*, Revista Alergia México 2009,S3-S9
5. Vargas Becerra M, *Fisiopatología del Asma*, Revista Alergia México 2009 S24-S28
6. Adkinson Jr NF, Bochner BS, *Middleton´s Allergy, Principles and Practice, 7<sup>th</sup> edition*, ELSEVIER INC; 2009
7. Peláez Hernández, *Tratado de Alergología*, ERGON 2007
8. G Walter Canonica, *Sub-lingual Immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009*, ALLERGY 2009
9. Cindy MA de Bot\*1, Heleen Moed1, Marjolein Y Berger1, Esther Röder1,2,Hans de Groot2, Johan C de Jongste3, Roy Gerth van Wijk2 and Johannes C, van der Wouden, *Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial Of Sublingual Immunotherapy In Children With House Dust Mite Allergy In Primary Care: Study Design And Recruitment*, BIOMED CENTRAL 2008
10. L.b. bacharier, a.boner, k.h carlsen, cols, *Diagnóstico Y Tratamiento Del Asma En Los Niños Y Adolescentes: Informe De Consenso Del Practall*. Allergy, european journal of allergy and clinical immunology, 2008
11. Robyn e. O'hehir, leanne m. Gardner, maria p. De leon, belinda j. Hales, mark biondo2,Jo a. Douglass, jennifer m. Rolland, and alessandra sandrini, *House Dust Mite Sublingual Immunotherapy The Role For Transforming Growth Factor–B And Functional Regulatory T Cells*, am j respir crit care med vol 180. Pp 936–947, 2009
12. Robert K. Bush, MD,a,b Cheri Swenson, BS,a Beth Fahlberg, RN,a Michael D. Evans, MS,c Robert Esch, PhD,d, and William W. Busse, MDa Madison, Wis, and Lenoir, NC, *House Dust Mite Sublingual Immunotherapy: Results, Of A US trial*, (J Allergy Clin Immunol 2011;127:974-81.)
13. Martin Penagos, MD, MSc; Giovanni Passalacqua, MD; Enrico Compalati, MD; Carlos E. Baena-Cagnani, MD; Socorro Orozco, MD; Alvaro Pedroza, MD; and Giorgio Walter Canonica, MD, *Metaanalysis Of The Efficacy Of Sublingual Immunotherapy In The Treatment Of Allergic Asthma In Pediatric Patients, 3 To 18 Years Of Age\**, CHEST 2008.
14. Cristoforo Incorvaia, Simonetta Masieri, Patrizia Berto, Silvia Scurati, Franco Frati, *Specific Immunotherapy By The Sublingual Route For Respiratory Allergy*, ALLERGY, ASTHMA & CLINICAL IMMUNOLOGY 2010.

15. G. Passalacqua and G. W. Canonica, Specific Immunotherapy In Asthma: Efficacy And Safety, *Clinical & Experimental Allergy*, 41, 1247–1255, 2011
16. M. A. Caldero´ n, F. E. R. Simons, H.-J. Malling<sup>3</sup>, R. F. Lockey, P. Moingeon<sup>5</sup> & P. Demoly, *Sublingual Allergen Immunotherapy: Mode Of Action And Its Relationship With The Safety Profile*, *Allergy* 67 (2012) 302–311 , 2011
17. Ortega Martell JA, Fernandez Vega M, *Diagnóstico de Asma*, *Revista Alergia México* 2009, S29-S36
18. Larennas Linneman D, *Tratamiento del Asma*, *Revista Alergia México* 2009, S64-S78
19. Matta Campos JJ, *terapia inmunológica en asma*, *Revista Alergia México* 2009, S83-S93
20. Toshiyuki Nishimuta<sup>1</sup>, Naomi Kondo<sup>2</sup>, Yuhei Hamasaki<sup>3</sup>, Akihiro Morikawa<sup>4</sup> and Sankei Nishima, *Japanese Guideline for Childhood Asthma*, *Allergology International*. 2011