



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

EFICACIA Y SEGURIDAD DE INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL VERSUS INMUNOTERAPIA SUBCUTÁNEA EN PACIENTES CON RINITIS ALÉRGICA. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL
DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA

PRESENTA
DR. RAFAEL ALEXANDER CASTRO RODRÍGUEZ

TUTORES

DRA. SOCORRO OROZCO MARTÍNEZ.
DR. IGNACIO MORA MAGAÑA.
DR. ALVARO PEDROZA MELÉNDEZ.





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

INDICE.

1. Resumen	2
2. Antecedentes	4
3. Justificación	16
4. Planteamiento del problema	16
5. Pregunta de investigación	17
6. Objetivos	18
7. Material y métodos	18
7.1 Clasificación de la investigación	18
7.2 Criterios para la selección de estudios	18
7.3 Criterios de inclusión	18
7.4 Criterios de exclusión	19
7.5 Tipos de medidas de resultados	19
7.6 Estrategias para la búsqueda e identificación de estudios	20
7.7 Variables operacionalizadas	21
7.8 Descripción de los estudios	23
8. Resultados	26
9. Discusión	30
10. Conclusiones	33
11. Conflicto de interés	33
12. Anexos	34
13. Bibliografía	42

RESUMEN.

Título: Eficacia y seguridad de inmunoterapia sublingual versus inmunoterapia subcutánea en pacientes con Rinitis Alérgica. Revisión sistemática de la literatura.

Autor: Dr. Rafael Alexander Castro Rodríguez.

Tutor: Dra. Socorro Orozco Martínez.

Co-tutores: Dr. Álvaro Pedroza Meléndez, Dr. Ignacio Mora Magaña, Dra. Sandra Bautista García, Dr. José G. Huerta López, Lic. Cecilia Solís Galicia.

1. ANTECEDENTES.

La Rinitis Alérgica es considerada la enfermedad alérgica mediada por hipersensibilidad de tipo I más frecuente en los países industrializados. A pesar de un mayor conocimiento de su fisiopatología y de las múltiples opciones de tratamiento farmacológico, su prevalencia a nivel mundial sigue en incremento. El uso de inmunoterapia alérgica específica con el fin de modular favorablemente la respuesta inmune en un paciente atópico ha sido aplicada tradicionalmente por vía subcutánea; sin embargo, durante el siglo pasado emergieron nuevas vías de administración, siendo la más utilizada la vía sublingual por ser efectiva y presentar menos reacciones adversas.

2. JUSTIFICACIÓN.

Existen en la actualidad muy pocos estudios que comparen la eficacia y seguridad de la inmunoterapia sublingual versus subcutánea en pacientes con Rinitis Alérgica; siendo necesario documentar cual de las 2 vías ofrece más beneficios, a fin de ofrecer a dichos pacientes la mejor opción terapéutica.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Un número creciente de reportes señalan que se produce una mejoría sintomática en pacientes tratados con inmunoterapia sublingual comparable a la mostrada por pacientes atópicos tratados con inmunoterapia subcutánea. En la actualidad diversos estudios comparativos concluyen que no es posible realizar dicha comparación ni definir cual de las dos es más efectiva.

4. OBJETIVOS.

Determinar la eficacia y seguridad de la inmunoterapia sublingual comparada con la inmunoterapia subcutánea en pacientes con Rinitis Alérgica.

5. MATERIAL Y MÉTODOS.

Clasificación de la investigación. Revisión sistemática de la literatura.

Estrategia de búsqueda. Ensayos clínicos aleatorizados controlados sin límite de edad, ni idioma, ambos sexos, obtenidos de internet en: : Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados ; así como en los buscadores y bases de datos : MEDLINE, EMBASE, LILLACS, ARTEMISA, SCIELO y de las listas de referencia.

Criterios de selección. Ensayos clínicos aleatorizados que comparen la eficacia y seguridad de la inmunoterapia sublingual vs subcutánea en pacientes con Rinitis Alérgica.

Selección de estudios. Tres revisores (RAC, SOM y APM) evaluaron de forma independiente la elegibilidad de los estudios según el título, palabras clave, resumen, así como criterios de inclusión previamente establecidos.

6. RESULTADOS.

Cinco estudios cumplieron los criterios de selección y fueron incluidos en el presente trabajo. (Khinchi 2004; Mauro 2007; Tahamiler 2008; Pokladnikova 2008; Ventura 2009). El total de sujetos estudiados fue 327, 157 recibieron inmunoterapia sublingual (SLIT) y 170 subcutánea (SCIT). La mejoría de pacientes favorece a SCIT. Se requieren dosis SLIT/SCIT para mantenimiento 15/1 y acumulada hasta 200/1. Hay incremento de niveles séricos de IgG₄ en ambos esquemas, más marcado para SCIT. La IgE sérica incrementa en ambos esquemas. La calidad de vida mejora en ambas, siendo progresiva para SCIT. Siete eventos adversos graves se presentaron con SCIT y ninguno con SLIT.

7. CONCLUSIONES.

Ambos esquemas de inmunoterapia son efectivos, siendo ligeramente mejor SCIT. Por otra parte SLIT parece ser más económica de forma global y no presenta efectos adversos graves.

ANTECEDENTES.

La Rinitis Alérgica (RA) es definida clínicamente como un padecimiento inflamatorio de la nariz, caracterizado por síntomas nasales que incluyen: rinorrea anterior y posterior, estornudos, obstrucción nasal, prurito nasal, asociados frecuentemente a síntomas oculares . Los síntomas ocurren durante dos o más días consecutivos por más de una hora diaria la mayoría de los días. Es la forma más común de rinitis no infecciosa y está mediada por IgE contra alérgenos. Del 20 al 25% de la población mundial padece alguna forma de enfermedad alérgica, y de éstas, la Rinitis Alérgica es considerada la enfermedad inmunológica más común. Se clasifica en “intermitente” y “persistente” según su duración y “leve”, “moderada-severa”, según intensidad (Bousquet 2008).

La Rinitis Alérgica se clasifica también en estacional y perenne, según la época del año en que aparecen los síntomas y su relación con los alérgenos que los provocan (Wallace 2008).

A su vez se considera que la Rinitis Alérgica es la alergia mediada por hipersensibilidad tipo I más común en los países industrializados. La dispersión de pólenes provenientes de árboles o pastos induce Rinitis Alérgica estacional, la cual es conocida también con el nombre de Polinosis o Fiebre del Heno (Fujimura 2010).

El impacto socioeconómico de esta enfermedad es elevado y probablemente superior a las estimaciones hechas. Se calcula que el costo médico directo por la Rinitis Alérgica en los EEUU por año es de 3,400 millones de dólares, de los cuales el 46% se atribuye al costo de prescripciones médicas y el 52% a visitas al médico.

El asma y la Rinitis Alérgica frecuentemente coexisten en un mismo paciente debido a la interacción que hay entre las vías respiratorias superiores e inferiores,

conociéndose ésta situación con la frase “una misma vía, una misma enfermedad” (Braunsthäl 2005).

El estudio internacional sobre asma y alergias en la infancia (ISAAC) evaluó la prevalencia de rinitis en niños de 6 a 7 años en 66 centros de 37 países y adolescentes de 13 a 14 años en 106 centros de 56 países de los 5 continentes, encontrándose para el primer grupo una prevalencia de 20.7% y para el segundo de 33.2% (Neffen 2009).

Estudios en Europa muestran una prevalencia de 15% aproximadamente, mientras que en los Estados Unidos varía entre 18 a 30% y Australia 35%. En México se realizó un estudio en niños del área metropolitana norte del Distrito Federal utilizando la metodología ISAAC, encontrándose una prevalencia de síntomas en niños de 6 a 7 años del 4.6% y para niños de 13 a 14 años de 4.5%. Además dicho estudio revela que la asociación de Rinitis Alérgica con asma es de 19.4% (Del-Río-Navarro 2007).

Aunque la prevalencia de enfermedades alérgicas en los niños es dependiente de la edad, ha tenido un incremento en su incidencia de más del 30 al 50% en los últimos 20 años. Encontrando cada vez mayor número de pacientes afectados a menor edad. Además del asma bronquial, se asocian frecuentemente otras comorbilidades como la sinusitis, infecciones de vías respiratorias, poliposis nasal, otitis media serosa, faringitis y conjuntivitis, por mencionar algunas (Skoner 2000).

La OMS concluye en datos obtenidos de ISAAC, que los pacientes con Rinitis Alérgica no tratada tienen un riesgo de padecer asma hasta en 50% y que los pacientes con diagnóstico de asma se asocian a Rinitis Alérgica en 60 a 80%. Hay suficientes evidencias publicadas que sustentan que estas enfermedades tienen una base inflamatoria sistémica de naturaleza inmunológica aunque la expresión de las manifestaciones clínicas sean predominantemente en un solo órgano, como el pulmón en el caso del asma, o la nariz en el caso de rinitis. Alrededor del 80%

de los pacientes con asma y/o rinitis son atópicos y tienen pruebas cutáneas positivas a aeroalergenos como los ácaros del polvo doméstico, pólenes, epitelios animales y hongos anemófilos (Baena-Cagnani 1999).

En la actualidad la RA es considerada un padecimiento que afecta de manera directa y significativa la calidad de vida de los niños y los adultos que la padecen, en especial en su forma crónica aunado a las comorbilidades que la acompañan (Stuck 2004).

La naturaleza atópica de la RA es mostrada por la periodicidad de la sintomatología y por las características de la predisposición genética y exposiciones ambientales que la condicionan (Bousquet 2008; Arana 2005).

El patrón de la enfermedad está determinado por la gama de alergenos ante los cuales el paciente tiene hipersensibilidad. Los alergenos involucrados con mayor frecuencia en la producción de RA son los llamados aeroalergenos, entre los cuales encontramos antígenos incluidos en el polvo de casa como son el ácaro *Dermatophagoides spp.* y antígenos de cucaracha (*Periplaneta americana* y *Blatella germánica*), además de los pólenes y los hongos atmosféricos (Bousquet 2008; Hales 2006).

Los síntomas de RA intermitente se exacerban en la primavera y otoño de cada año (hemisferio norte) ya que son causados básicamente por la exposición en lugares abiertos a pólenes propios de alguna estación del año en particular. Por otra parte, la Rinitis Alérgica persistente es resultado de la exposición a aeroalergenos presentes en el medio ambiente durante todo el año, en especial en lugares cerrados. Al ocurrir la exposición en lugares de vivienda o trabajo, el contacto con el alergeno puede ser constante (Platts-Mills 1987).

La patofisiología de la Rinitis Alérgica es compleja, existe un importante componente genético y además una fuerte influencia del medio ambiente, de tal

forma que la expresión fenotípica depende de éstos dos factores principales (Romagnani 2004).

Las características específicas de la inflamación alérgica en la Rinitis Alérgica incluyen la activación de la célula cebada dependiente de IgE y la presencia de eosinofilia, secundaria a una reacción de hipersensibilidad de tipo I.

Comprende cuatro fases:

1) Sensibilización.

La mucosa respiratoria está expuesta a alérgenos como pólenes, ácaros, epitelios de animales y otras proteínas. Estos antígenos son depositados en la mucosa y procesados por las células de Langerhans, las cuales actúan como Células Presentadoras de Antígenos (CPA), además de otras células como las células dendríticas (Dykewics 2003).

Las CPA circulan por adenoides y amígdalas, así como por ganglios linfáticos regionales, llevando estos epítopes antigénicos al tejido linfoide secundario. El antígeno es presentado a los linfocitos Th0, los cuales reconocen los péptidos antigénicos presentados por las moléculas clase II del Complejo Principal de Histocompatibilidad (MHC), localizados en la superficie de las CPA. De esta manera, se efectúa el contacto simultáneo entre la molécula clase II del MHC y la molécula CD4, así como entre la molécula CD28 y B7, junto con señales proporcionadas por citocinas (Baraniuk 1997).

En el individuo con diátesis atópica, esta combinación de factores inducen a las células Th0 a diferenciarse en linfocitos Th2. Las células Th2 liberan su combinación característica de citocinas (IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 y Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos y Macrófagos (GM-CSF). Estas sustancias pueden mantener el ambiente pro-atópico local. Además pueden inducir a los linfocitos B a diferenciarse en células plasmáticas productoras de

anticuerpos de tipo IgE e inhibir una respuesta inmune competitiva, como lo es el desarrollo de la respuesta de linfocitos Th1. (Borish 2003)^{1,2}.

El linfocito B reconoce al alérgeno y recibe señales apropiadas del ligando CD40, además del estímulo de las interleucinas : IL-4, IL-6, IL-10 e IL-13. Con esto se inicia la producción de IgE, la cual se fija a la membrana de las células cebadas o mastocitos, quedando el individuo sensibilizado.

Ante una reexposición con ese mismo alérgeno hay una respuesta en forma inmediata, liberando mediadores químicos de la célula cebada, de los cuales son principales representantes la histamina y los factores quimiotácticos (Bacharier 2000).

Hay un desequilibrio entre las células Th1 y Th2 en las enfermedades alérgicas, de éstas, las células Th2 regulan la síntesis de IgE y además el reclutamiento celular en los sitios de inflamación. También regulan la producción de citocinas, factores de crecimiento y mediadores inflamatorios (Romagnani 2004).

Recientemente se han identificado también las células T reguladoras (Treg), las cuales están involucradas en el proceso inmunológico de tolerancia periférica a los alérgenos y son importantes en la prevención y tratamiento de las enfermedades alérgicas (Akdis 2005).

2) Fase temprana de inflamación.

La reacción nasal alérgica se inicia a partir de la inhalación de un alérgeno, el cual al ponerse en contacto con la mucosa nasal, es captado por las células dendríticas y éstas actúan como Células Presentadoras de Antígenos (Bousquet 2008).

La IgE está unida a receptores de alta afinidad para IgE (Fcε-R1) en la superficie de las células cebadas y basófilos en la submucosa. Estas células cebadas

expresan quimasa, triptasa, Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α) y son llamadas células cebadas del tejido conectivo. Al ocurrir una reexposición con este mismo alergeno para el cual ya existe sensibilización, dicho alergeno se une a la IgE que está fija a la membrana de la célula cebada, formando la unión antígeno-anticuerpo que provoca la degranulación de ésta célula dejando en libertad los mediadores químicos preformados de fase temprana. Estos mediadores existen preformados en los gránulos intracelulares, de los cuales el principal representante es la histamina. Se liberan también otros factores quimiotácticos responsables del reclutamiento celular en ésta área y contribuyentes al desarrollo del proceso inflamatorio y por consecuencia de la sintomatología en la RA (Prussin 2006).

Por otro lado se sintetizan también triptasa, prostaglandinas, citocinas como el TNF- α , IL-4, IL-5, IL-6 e IL-13, que son liberadas también en esta etapa; los leucotrienos y la quimasa producidas por las células cebadas son responsables de la hipersecreción mucosa. Los factores vasoactivos producen los efectos de vasodilatación y aumento de permeabilidad vascular inicial con la consecuente formación de edema y aumento en la producción de moco (Bastida 2004).

3) Fase de reclutamiento celular

Los mediadores de la fase inflamatoria temprana producen la sintomatología de la RA: prurito, rinorrea, congestión y estornudos. Al metabolizarse los mediadores, la sintomatología cede. Sin embargo, la producción tisular de citocinas y la activación de células endoteliales lleva al reclutamiento celular en la mucosa nasal de eosinófilos, basófilos y en menor grado de neutrófilos (Bousquet 2001).

Esta infiltración celular es, a su vez, el sustrato para la respuesta inflamatoria tardía. Esta fase se produce de 4 a 6 horas después del inicio de la fase temprana y se manifiesta por aumento en el grosor de la mucosa y aumento de la resistencia al flujo del aire (Borish 2003)¹.

4) Respuesta inflamatoria tardía.

La respuesta tardía en la Rinitis Alérgica está caracterizada por un infiltrado inflamatorio en el cual participan diferentes células. En esta etapa los eosinófilos son las células de mayor participación, al producir cambios importantes en la mucosa de las vías aéreas. Esto ocurre principalmente por exocitosis de proteínas como la Proteína Básica Mayor (MBP), Proteína Catiónica del Eosinófilo (ECP), Neurotoxina Derivada del Eosinófilo (EDN), Peroxidasa Eosinofílica (EP) y β -glucuronidasa (Borish 2008).

En este proceso intervienen tanto las moléculas de adhesión como las citocinas quimiotácticas y proinflamatorias. La infiltración del tejido requiere la presencia de moléculas quimiotácticas específicas para cada tipo celular.

Para los eosinófilos la IL-3, IL-5 y GM-CSF promueven la adhesión al endotelio, mientras la eotaxina, IL-5 y Regulador de Activación de Secreción y Expresión de Linfocitos T Normales (RANTES), promueven la quimiotaxis. La quimiotaxis de basófilos es promovida por IL-3, IL-5, IL-8 y RANTES, mientras que la quimiotaxis de los neutrófilos es promovida por la IL-8 (Steinke 2008; Bochner 2004).

La presencia de IL-3, IL-5 y GM-CSF promueven la supervivencia del eosinófilo en los tejidos. Los eosinófilos mismos pueden ser una fuente importante de citocinas. Producen IL-3, IL-5 y GM-CSF, citocinas quimiotácticas como eotaxina y RANTES, las cuales podrían actuar en forma autócrina (Weller 1997).

Las características clínicas comunes son: congestión nasal, rinorrea, estornudos, prurito nasal persistente y/o recurrente. Algunos experimentan prurito en el paladar, conjuntiva ocular y oídos. Los niños habitualmente se tallan constantemente la nariz o hacen gesticulaciones faciales (saludo alérgico) para aliviar el prurito nasal existente. "Ojeras alérgicas" y pequeños pliegues bajo los párpados inferiores conocidos como líneas de Denie Morgan, pueden indicar

estasis venosa y linfática crónica secundaria al proceso inflamatorio o alteraciones del sueño provocadas por el proceso alérgico. El paciente puede manifestar síntomas al mismo tiempo de otras enfermedades alérgicas como asma bronquial, dermatitis atópica o alergia a alimentos.

Para el diagnóstico de la Rinitis Alérgica la historia debería incluir : 1) Naturaleza de los síntomas presentados como rinorrea, congestión nasal, estornudos y síntomas oculares asociados; 2) Magnitud de la sintomatología; 3) Medicamentos utilizados para tratamiento de rinitis, incluyendo duración, efectividad y algún evento adverso asociado; 4) Medicamentos tomados por otras condiciones médicas y la relación, si existe, con síntomas de rinitis; 5) Grado y cuál de los síntomas de rinitis del paciente interfiere en sus actividades diarias; 6) Temporada de los síntomas nasales y relacionados; 7) Exposición ocupacional; 8) Detallada historia del medio ambiente; 9) Identificación de factores precipitantes; 10) Presencia de otras condiciones médicas; 11) Presencia de síntomas consistentes con complicaciones como sinusitis u otitis media, o condiciones comórbidas como asma; 12) Historia familiar de asma , rinitis o dermatitis atópica; 13) Historia familiar o personal de problemas sinusales crónicos o infecciones así como diagnósticos que pueden representar síntomas alérgicos como bronquitis recurrente; y por último 14) Valorar las alteraciones en la calidad de vida de los pacientes.

El diagnóstico de Rinitis Alérgica debe ser confirmado únicamente sobre la base de una historia de síntomas después de exposición a alérgenos conocidos, lo cual debe correlacionarse con los siguientes exámenes auxiliares: a) Citología nasal, b) IgE sérica total, c) Pruebas cutáneas a fin de determinar sensibilización IgE específica, d) Biometría hemática, e) Endoscopía nasal, f) Rinomanometría nasal, g) Pruebas de función ciliar, h) Pruebas de olfacción, i) Radiología y j) Pruebas de provocación.

El tratamiento de la Rinitis Alérgica debe ser individualizado, basado en los principios generales los cuales son: a) Evitar los aeroalergenos causales mediante control ambiental adecuado, b) Uso juicioso de tratamiento farmacológico, c) Administración de inmunoterapia específica basada en los resultados positivos obtenidos en las pruebas cutáneas alergológicas y d) Educación.

Las metas en el tratamiento de la Rinitis Alérgica incluyen: restaurar la función nasal normal, el paso aéreo nasal, controlar secreciones, corregir las alteraciones estructurales e infecciosas, evitar complicaciones, secuelas y lograr curación de nuestros pacientes.

La terapia farmacológica incluye los siguientes medicamentos: 1) Antihistamínicos, 2) Esteroides tópicos nasales, 3) Descongestivos nasales, 4) Anti-leucotrienos, 5) Bromuro de ipratropio, y 6) Cromoglicato de sodio.

El concepto tradicional de inmunoterapia subcutánea alérgeno-específica se introdujo por Noon y Freeman en los inicios del siglo pasado (1911) para tratar la Polinosis. Ha resistido la prueba de casi 100 años y aún sigue en uso, pero ahora con bases inmunológicas firmes y mejores antígenos estandarizados. En la actualidad, la inmunoterapia no se considera hiposensibilización o desensibilización como la designaron los primeros investigadores, pues la mejoría ocurre a pesar de la persistencia y el aumento ocasional de la IgE. Hoy en día se denominan vacunas terapéuticas (extractos alérgicos) para tratar las enfermedades alérgicas, para indicar que modifican o regulan la respuesta alérgica.

La vía para la inmunoterapia tradicional es la subcutánea (SCIT) y consiste en la aplicación de inyecciones subcutáneas de dosis gradualmente crecientes de material antigénico con el fin de modular favorablemente la respuesta inmune en un paciente atópico (Cox 2007).

El objetivo de la SCIT es la reducción o eliminación de los síntomas alérgicos y lograr cambios inmunológicos que garanticen esa mejoría a largo plazo, siendo éstos los principales parámetros para la valoración de la eficacia en su uso (Akdis 2007).

La SCIT apropiada aumenta la tolerancia natural a un aeroalergeno específico y aunque esta tolerancia rara vez es completa, puede proporcionar una disminución significativa de la sintomatología y del requerimiento de tratamiento farmacológico (Burks 2008).

Se piensa que el principal efecto de la inmunoterapia es un balance entre la respuesta de citocinas Th2/Th1 a favor de la respuesta Th1. La explicación para este cambio podría ser por anergia Th2/Th0 o a un aumento de reacción Th0/Th1 o a una amplificación de la respuesta celular T CD8 (Till, 2004; Durham, 2007).

La IL-10 y el Factor Transformante de Crecimiento beta (TGF- β), suprimen la producción de IgE e inducen la IgG₄ e IgA respectivamente. Ambas citocinas suprimen la inflamación alérgica inducida por las células efectoras como las células cebadas, basófilos y eosinófilos (Furin 1991).

Las células Th2 son suprimidas por las células Treg y por lo tanto no hay producción de citocinas como la IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13. Estas citocinas son necesarias para la supervivencia y actividad de las células cebadas, basófilos, eosinófilos y células productoras de moco, al igual que para las células Th2 y eosinófilos tisulares (Akdis 2007).

La SCIT modifica el curso natural de la enfermedad alérgica e induce una remisión clínica prolongada cuando el tratamiento se mantiene por varios años, evitando además el inicio de otras sensibilizaciones, como lo es el asma en pacientes con Rinitis Alérgica (Baena-Cagnani 2008).

A pesar de los beneficios que produce la SCIT en la enfermedad atópica, su uso plantea algunos inconvenientes. Estos están relacionados principalmente a la vía de administración, tiempo prolongado de aplicación, costo y riesgo de reacciones adversas sistémicas que aunque raras veces ocurren, deben ser tomadas en cuenta para evitar ese riesgo (Veling 2001).

Con un conocimiento escaso de las complejidades del sistema inmune, la idea de administrar extractos alergénicos orales se propuso antes del año 1900, cuando se reportó la curación de Fiebre del Heno con la administración oral de extracto de polen (Curtis 1900).

La administración oral de un antígeno por la vía sublingual es una forma de lograr tolerancia inmune periférica.

Hay 3 mecanismos básicos que explican como puede ocurrir tolerancia periférica en un organismo y son: 1) Deleción clonal (apoptosis), 2) Anergia y 3) Supresión (Abbas 2008).

Estos mecanismos de tolerancia pueden ocurrir aislados o en forma simultánea. Bajas dosis de antígeno generan supresión activa o tolerancia por células reguladoras, mientras que altas dosis favorecen la anergia o inhibición de la respuesta inmune logrando tolerancia periférica y supresión de la enfermedad. (Burks 2008).

Las dosis bajas de antígeno por vía oral inducen la activación del sistema Th2 (IL-4, IL-10) y Th3 (TGF- β), células reguladoras secretoras y las dosis altas promueven la inhibición o anergia de células Th1 y Th2, ocasionando ambas la tolerancia oral inmunológica (Weiner 1997).

El antígeno administrado por la vía oral suprime la respuesta de tipo IgE la cual es una respuesta Th2 preferencialmente generada en el intestino. La mucosa oral es

particularmente rica en células dendríticas, conocidas por su alta expresión de moléculas del MHC clase II. Estas células procesan el antígeno y migran a los ganglios linfáticos, donde se transforman en células presentadoras de antígeno. Las células dendríticas producen IL-12 la cual favorece el desarrollo del sistema celular Th1 y no el de Th2 (Malling 1998).

En la actualidad hay creciente interés en el papel que juegan las células T reguladoras, capaces de lograr un balance en la respuesta Th1/Th2 a través de la producción de IL-10 y/o TGF- β . De esta forma inducen la respuesta de las células T reguladoras en la mucosa oral, en el caso de la inmunoterapia sublingual (SLIT), facilitando el desarrollo de tolerancia al usar el alérgeno responsable (Frew 2007; Bohle 2007).

Se han considerado ciertos mecanismos fundamentales y específicos de la SLIT. Dichos mecanismos están en relación con la mucosa oral, la cual parece idealmente diseñada para inducir tolerancia a los alérgenos debido que contiene muchas células dendríticas de Langerhans que expresan altas cantidades de receptores Fc ϵ RI, siendo capaces de capturar satisfactoriamente al alérgeno y presentarlo a los linfocitos T; cuenta con pocos mastocitos, un número limitado de células B y no contiene eosinófilos.

Cuando un alérgeno es capturado por una célula dendrítica oral, hay un aumento en la producción de citocinas como IL-10, TGF-B, así como una enzima llamada: Indolamina 2 Dioxygenasa (IDO), que metaboliza al triptófano, conllevando a una reducción en la proliferación de células T. Las células dendríticas especializadas en la mucosa oral son el grupo más propenso para inducir la formación de células T reguladoras, causando cambios en las citocinas que favorecen el desarrollo de las respuestas por anticuerpos de tipo IgA o IgG sobre las respuestas IgE.

Todos los cambios descritos inducen en los pacientes con Rinitis Alérgica una desviación a favor de respuestas Th1, supresión de la inflamación alérgica y producción de células T Reguladoras.

JUSTIFICACIÓN.

Desde hace 100 años se inicia el tratamiento para la Rinitis Alérgica a través de administración de sustancias con potencial alergénico en dosis crecientes (inmunoterapia) por vía subcutánea. A partir de 1960 se reportan estudios clínicos doble ciego con evidencia de mejoría significativa a través de dicha vía. En 1990 se documentan nuevas vías de administración, emergiendo la vía sublingual como una vía con eficacia y seguridad probada a través de revisiones sistemáticas; sin embargo, hay poca información en la literatura mundial que compare la eficacia y seguridad de ambas rutas de administración. Nuestra finalidad es por tanto documentar mediante una revisión sistemática de la literatura la seguridad y eficacia de el uso de SLIT vs SCIT en pacientes con Rinitis Alérgica. Dicha revisión puede constituir una base para que alergólogos de distintos países lleven a cabo estudios prospectivos comparativos sobre la eficacia de los diferentes tipos de inmunoterapia y de esta forma sean beneficiados los pacientes que asisten a diversas instituciones hospitalarias-públicas/ privadas a nivel mundial.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Desde 1995 se ha documentado ampliamente la eficacia de la inmunoterapia subcutánea a través de 5 revisiones sistemáticas que además le confieren un amplio margen de seguridad reportándose reacciones locales en 3.57%, reacciones sistémicas en 0.2% (Akçakaya 2000) y anafilaxia no fatal en 1 de 150,000 inyecciones (Ricciardi 1996).

Este régimen terapéutico es rechazado por un grupo de pacientes que no desean someterse a inyecciones frecuentes, siendo asociado a falta de adherencia al tratamiento en 50% de los casos y un porcentaje de abandono de hasta 21%. Durante el siglo pasado se propusieron otras vías de administración, como la gastrointestinal (entérica y sublingual), nasal o bronquial. De las mencionadas anteriormente, la vía más usada ha sido la sublingual, por ser efectiva y por presentar reacciones menos severas. La seguridad en el uso de SLIT está bien documentada y de hecho en el documento ARIA se especifica la seguridad de su uso tanto en niños como en adultos.

Un número creciente de reportes señalan que se produce una mejoría sintomática en pacientes tratados con inmunoterapia sublingual comparable a la mostrada por pacientes atópicos tratados con inmunoterapia subcutánea. Se observa también una reducción de la sintomatología en comparación a los pacientes que recibieron placebo. Además es segura y bien tolerada (Passalacqua 2004; Frew 2001).

Norman ha revisado la literatura médica de 1968 -2003 en idioma inglés, con el fin de comparar la SCIT y SLIT para medir su eficacia. Se seleccionaron 23 estudios que reunieron todos los requisitos y se concluyó que no es posible compararlos y no permite conclusiones respecto a cual de las dos vías es más efectiva. (Norman 2004).

PREGUNTA DE INVESTIGACION.

- P En pacientes humanos (sin límite de edad) con Rinitis Alérgica
- I la inmunoterapia sublingual
- C comparada con la inmunoterapia subcutánea
- O cual es su eficacia y seguridad?

OBJETIVOS.

1. Determinar la eficacia de la inmunoterapia sublingual comparada con la inmunoterapia subcutánea en pacientes con Rinitis Alérgica.
2. Determinar la seguridad de la inmunoterapia sublingual comparada con la inmunoterapia subcutánea en pacientes con Rinitis Alérgica.

MATERIAL Y METODOS.

Clasificación de la investigación. Revisión Sistemática de la literatura.

Criterios para la selección de estudios para esta Revisión Sistemática.

Tipos de estudios. Ensayos clínicos aleatorizados controlados que comparen la eficacia y seguridad de la inmunoterapia sublingual versus subcutánea en pacientes con Rinitis Alérgica.

Tipos de participantes. Ensayos clínicos que incluyan pacientes (sin límite de edad) con diagnóstico de Rinitis Alérgica.

Tipos de intervenciones. Inmunoterapia sublingual versus inmunoterapia subcutánea preparadas con diluyentes estándar.

Criterios de Inclusión.

- Ensayos clínicos aleatorizados que incluyan pacientes con diagnóstico de Rinitis Alérgica que reciban y comparen la inmunoterapia sublingual versus subcutánea contra aeroalergenos de tipo: ácaros, pólenes o epitelios de animales.

- Ensayos clínicos que incluyan pacientes con Rinitis Alérgica que reciban inmunoterapia al menos durante 6 meses como parte de su diseño metodológico.

Criterios de Exclusión.

- Ensayos clínicos que incluyan pacientes con diagnósticos de otros padecimientos alérgicos (asma, dermatitis atópica u otros), y que dichos padecimientos sean objeto de valoración de eficacia y/o seguridad.
- Ensayos clínicos que incluyan pacientes con diagnósticos de enfermedades crónicas graves y que puedan alterar los resultados de la investigación, por ejemplo: VIH (Sida), neoplasias, cardiopatías u otras.
- Ensayos clínicos que incluyan pacientes que requieran, durante el período de estudio, medicamentos que puedan alterar la respuesta inmunológica a la inmunoterapia, por ejemplo: ciclosporina, metotrexate, esteroides sistémicos o inhalados, etc.

Tipos de medidas de resultados.

1. Medidas de resultado primarias.

Eficacia. Definida como mejoría de Rinitis Alérgica según los siguientes parámetros:

a) Mejoría de síntomas clínicos (rinorrea hialina, estornudos, obstrucción nasal, prurito nasal), a través de cuestionario de síntomas diarios o según método especificado por los distintos autores.

b) Mejoría de la calidad de vida mediante cuestionarios específicos.

c) Incremento de niveles séricos de IgG₄ y disminución de niveles séricos de IgE total y/o específica.

2. Medidas de resultado secundarias.

Seguridad. Definida como cualquier dato publicado por los autores en los ensayos incluidos como evento adverso. Posteriormente según resultados se clasificarán en eventos adversos locales y eventos adversos sistémicos.

Estrategia de búsqueda para la identificación de los estudios.

Se realizó la búsqueda del 5 de enero al 17 de abril del 2010, con período de tiempo incluido de 44 años (1966-2010), limitándose a ensayos clínicos aleatorizados controlados realizados en pacientes sin límite de edad, ni idioma, ambos sexos, obtenidos de internet en: Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados ; así como en los buscadores y bases de datos : MEDLINE, EMBASE, LILLACS, ARTEMISA, SCIELO y en las listas de referencias de los estudios.

Se realizaron estrategias de búsqueda mediante los siguientes términos MeSH, texto completo y/o palabras claves: "Rhinitis"[Mesh] OR "Rhinitis, Allergic, Seasonal"[Mesh] OR "Rhinitis, Allergic, Perennial"[Mesh]) OR ("Hypersensitivity"[Mesh] OR "Respiratory Hypersensitivity"[Mesh])) OR (hay fever OR pollinosis OR allergic rhinitis)) AND (((("Injections, Subcutaneous"[Mesh]) OR ("Administration, Cutaneous"[Mesh]))) OR ((subcutaneous immun* OR subcutaneous vaccin*) OR injective))) AND (((("Administration, Sublingual"[Mesh]) OR ((sublingual immun* OR sublingual vaccin*) OR oral immun* OR oral vaccin*) OR oral).

Selección de estudios y recolección de datos.

Tres revisores (RAC, SOM y APM) evaluaron de forma independiente la elegibilidad de los estudios según el título, palabras clave, resumen, así como criterios de inclusión previamente establecidos. El texto completo de cada artículo potencialmente elegible para el estudio fué obtenido. No fué necesaria la intervención de un cuarto revisor (IMM) por inconformidad. Se elaboró una hoja de recolección de datos (Tabla 12) a fin de recabar la información pertinente.

Evaluación de la calidad metodológica.

Para la evaluación de la calidad metodológica de los estudios se utilizó la escala de Consort (Tabla 13) y para la evaluación del nivel de evidencia y grado de recomendación se usó la escala de Oxford. (Tablas 14 y 15)

Variables operacionalizadas.

DEFINICION OPERATIVA DE VARIABLE	CLASIFICACIÓN DE VARIABLES	VALORES DE VARIABLES
Autor. Nombre de los autores que realizaron el estudio.	Cualitativa	Nombre propio, apellido y primera inicial del primer nombre.
Año. Localización temporal de la realización de la referencia.	Cuantitativa	Año en que se realizó la referencia.
Revista. Medio escrito donde se publicó el artículo	Cualitativa	Nombre de la revista que publicó el artículo.
Lugar. Sitio donde se realiza el estudio.	Cualitativa	País o sitio donde se realiza el estudio.
Número (n) y características de la población. Total de pacientes tratados y sus características demográficas.	Cuantitativa y cualitativa	Total de pacientes que fueron tratados. Características demográficas de la población: edad, raza, sexo.
Enfermedades alérgicas concomitantes. Padecimientos de etiología alérgica sobreagregados a la patología en estudio.	Cualitativa	Asma, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, alergia alimentaria, urticaria, anafilaxia por picadura de himenópteros, alergia a látex u otros.
Dosis SLIT administrada. Cantidad de alérgeno administrada por vía sublingual.	Cuantitativa	Cantidad diaria y/o total de alérgeno incluido en SLIT expresada en microgramos o unidades de estandarización alérgica.
Dosis SCIT administrada. Cantidad de alérgeno administrada por vía subcutánea.	Cuantitativa	Cantidad diaria y/o total de alérgeno incluido en SCIT expresada en microgramos o unidades de estandarización alérgica.

Tipo de Alergeno utilizado.	Cualitativa	Pólen (árboles, pastos o malezas) Ácaros Epitelio de Animales (gato o perro)
Tiempo de administración de Inmunoterapia.	Cuantitativa	Tiempo de administración de Inmunoterapia expresada en meses.
Eficacia de Inmunoterapia. Niveles séricos de IgE.	Cuantitativa	Disminución de niveles séricos de IgE
Niveles séricos de IgG ₄ .	Cuantitativa	Incremento de niveles séricos de IgG ₄
Cuestionario de calidad de vida.	Cuantitativa	Mejoría en el puntaje del cuestionario de calidad de vida.
Cuestionario de síntomas clínicos	Cuantitativa	Mejoría de síntomas clínicos de RA (estornudos, congestión nasal, prurito nasal y rinorrea hialina) según cuestionario específico.
Efectos adversos de Inmunoterapia. Efectos adversos locales	Cualitativa	Efectos adversos: eritema, dolor y prurito en sitio de aplicación.
Efectos adversos sistémicos	Cualitativa	Efectos adversos: crisis de asma, exacerbación de rinitis, urticaria, angioedema, alteración del sensorio, diarrea, hipotensión y choque anafiláctico.
Escala para medición de la calidad metodológica de un ensayo clínico aleatorizado.	Cuantitativa	Declaración de Consort. (Tabla 13)
Escala para valoración del nivel de evidencia y grado de recomendación de un ensayo clínico.	Cualitativa	Escala de Oxford. (Tablas 14 y 15)
Medidas de asociación y efecto con intervalo de confianza reportadas en los estudios.	Cuantitativa	Riesgo relativo OR (razón de momios) Intervalo de confianza al 95% Otras medidas reportadas.
Conclusiones y límites.	Cualitativa	Conclusiones según los datos encontrados en los estudios. Reporte de Sesgo

Descripción de los estudios.

Tres revisores (RAC, SOM y APM) de manera independiente revisaron los resúmenes de 52 artículos obtenidos en la búsqueda. Cuando la información relevante no se encontró disponible en el título o el resumen del artículo, se obtuvo el texto completo para su revisión adecuada, acordando que sólo 8 fueron potencialmente elegibles. Estos 8 artículos fueron verificados con lista de cotejo de criterios de inclusión, de los cuales únicamente 5 fueron incluidos (Khinchi 2004; Mauro 2007; Tahamiler 2008; Pokladnikova 2008; Ventura 2009).

1. Khinchi (2004). Realizado en la Clínica de Alergia del Hospital Nacional de la Universidad de Copenhagen, Dinamarca. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, placebo controlado con doble enmascaramiento. Se lleva a cabo de septiembre de 1997 a septiembre de 1999. De un total de 89 pacientes incluidos con RA estacional debida a polen de árbol (abedul), 48 completaron el estudio, edad entre 20 y 58 años, recibiendo extracto de polen estandarizado de abedul durante 3 años. Divididos en 3 grupos: SCIT, SLIT y placebo. El estudio mide eficacia clínica por medio de cuestionario de síntomas y cuestionario de uso de medicamentos de rescate, durante el tratamiento y antes del mismo, así como cuestionario de calidad de vida (SF-36). Los eventos adversos se clasificaron en eventos adversos sistémicos grado 1 – 4 para SLIT y SCIT, así como efectos locales leves para SLIT; no se consideraron los efectos locales para SCIT como efectos adversos. Al final del estudio no se encontraron diferencias significativas en cuanto al cuestionario de síntomas y uso de medicamentos para SLIT y SCIT. En cuanto a la calidad de vida, no se muestran diferencias estadísticas entre los 3 grupos. Eventos adversos sistémicos grado 2 ocurrieron en los 3 grupos de pacientes, 15 SLIT, 14 SCIT y 11 placebo; 5 reacciones sistémicas grado 3 y una grado 4 con SCIT, de las cuales 2 requirieron adrenalina. No reacciones grado 3 o 4 para SLIT.

Escala de Consort: 90%. Escala de Oxford: 1B; Grado: A.

2. Mauro (2007). Realizado en la Unidad de Alergia del Hospital Saant Anna, Como, Italia. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, no controlado. No hay fecha de realización del estudio. De un total de 47 pacientes, con RA estacional debida a polen de árboles, de 18 años y menores de 60, 40 fueron incluidos; recibiendo extractos de polen de árboles (aliso, abedul y avellano) estandarizados, dosis total SCIT: 50.65 IR y SLIT: 4653.1 IR, no especificando duración de tratamiento. Divididos en 2 grupos: SCIT y SLIT. El ensayo mide eficacia clínica a través de un cuestionario de síntomas/medicamentos y conteo de polen durante el mes de marzo, realizando evaluación inmunológica por medio de medición de IgE e IgG₄ específica para Bet v1 (abeldul), midiéndolas en sangre al principio y final de la temporada de polen. Los eventos adversos fueron descritos por el médico para SCIT y por medio de el registro diario de los pacientes para SLIT. Al final se observó que se requirió 157 veces mayor dosis en SLIT que en SCIT. En cuanto a efectividad no hay diferencias significativas entre ambas. En la evaluación inmunológica la IgE específica no incrementa en SCIT pero si de forma significativa en SLIT; la IgG₄ incrementa en ambas pero sólo es significativa en SCIT. En cuanto a eventos adversos, SCIT presenta 3 reacciones locales grandes y 3 reacciones sistémicas (16%), 2 de las cuales requieren adrenalina. Para SLIT se presentan únicamente 4 reacciones locales leves (prurito en boca).

Escala de Consort: 77%. Escala de Oxford: 1B; Grado: B.

3. Tahamiler (2008). Realizado en el Departamento de Otorrinolaringología de la Facultad de Medicina Cerrahpasa, Universidad de Estambul, Turquía. Se trata de un estudio prospectivo clínico aleatorizado, no controlado. No hay fecha de realización del estudio. De un total de 230 pacientes elegidos con RA perenne debida a ácaros (DPT y DF), 193 completaron el estudio, edad comprendida entre 12 y 51 años, recibiendo extractos de ácaros (DPT + DF) estandarizados, durante 3 años. Divididos en 2 grupos: SCIT y SLIT. El estudio mide eficacia durante los 3 años de inmunoterapia y 3 años después de terminar la misma, a través de: a) Test de provocación nasal, b) Cuestionario de síntomas clínicos y c) Pruebas cutáneas. En cuanto a los eventos adversos, para SCIT se reportan reacciones

locales grandes o leves y reacciones sistémicas. Finalmente se observa mejoría significativa durante el tratamiento en ambos grupos (SCIT y SLIT); durante el período de observación persiste mejoría con SCIT más que con SLIT. A largo plazo hay mucha mejoría con SCIT comparada con SLIT. SCIT presentó reacciones locales grandes en 10.8% y no presentó síntomas sistémicos; en SLIT se presentaron reacciones locales leves hasta en 48% y no se presentaron reacciones locales grandes ni sistémicas.

Escala de Consort: 72%. Escala de Oxford: 1B; Grado: B.

4. Pokladnikova (2008). Realizado en el Departamento de Farmacia Clínica y Social de la Facultad de Farmacia de la Universidad Charles de Praga, Hradec Kralov, República Checa. Se trata de un ensayo prospectivo clínico aleatorizado, controlado, abierto. Se lleva a cabo del 1º de enero del 2002 al 1º de enero del 2006. Un total de 64 pacientes con RA estacional debida a polen de pastos, con edades de 18 años o mayores fueron incluidos, recibiendo extracto de polen de pastos estandarizado. Divididos en 3 grupos: SCIT, SLIT y control. Se mide la eficacia del tratamiento mediante un cuestionario de calidad de vida específico para RA (RQLQ) y un cuestionario que mide la disminución de uso medicamentos sintomáticos. Por otro lado se evaluaron costos desde 3 puntos de vista: a) Seguros médicos, b) Pacientes y c) Social. Al final se observó que en cuanto a eficacia es ligeramente mejor SCIT comparada con SLIT. En relación a costos, desde todas las perspectivas SLIT es más económica que SCIT.

Escala de Consort: 81%. Escala de Oxford: 1B; Grado: B.

5. Ventura (2009). Realizado en el Departamento de Medicina Interna, área de inmunología y enfermedades infecciosas de la Universidad de Bari, Italia. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, placebo controlado. Se llevó a cabo de febrero del 2006 a febrero del 2007. La población total fue de 40 pacientes con RA debida a polen de árbol (ciprés) y 10 controles con síntomas no alérgicos. Divididos en 5 grupos: 10 SLIT, 10 placebo/SLIT, 10 SCIT, 10 placebo/SCIT y 10 controles, con edad comprendida entre 20 y 50 años, utilizando

extractos de polen de ciprés estandarizado durante 1 año. El ensayo mide eficacia por medio de la medición de células inflamatorias (proteínas de eosinófilos) en sangre periférica y lavado nasal; así como su correlación con parámetros clínicos; además por medio de un cuestionario de síntomas y un cuestionario de uso de medicamentos. Con respecto a los eventos adversos se reporta buena tolerancia con ambos esquemas, sin reporte de ningún tipo de efectos adversos durante el estudio. Al final se observó que con respecto a la medición de la Proteína Catiónica del Eosinófilo en lavado nasal, hay mejoría significativa tanto en SCIT como en SLIT; en cambio en sangre periférica no se observa lo mismo. Se mostró mejoría significativa en el cuestionario de síntomas en ambos tratamientos comparados con placebo, siendo ligeramente mejor SCIT. Escala de Consort: 81%. Escala de Oxford: 1B; Grado: B.

RESULTADOS.

Estudios.

Tres revisores (RAC, SOM y APM) de manera independiente revisaron los resúmenes de 52 artículos obtenidos en la búsqueda, acordando que 8 fueron potencialmente elegibles, siendo a su vez cotejados con lista de criterios de inclusión/exclusión, eligiendo al final únicamente 5 estudios. Los cinco estudios incluidos en la presente revisión (Khinchi 2004; Mauro 2007; Tahamiler 2008; Pokladnikova 2008; Ventura 2009) son ensayos clínicos aleatorizados controlados que comparan la eficacia y seguridad de la inmunoterapia sublingual versus subcutánea en pacientes con Rinitis Alérgica.

Población.

La población total obtenida de los 5 artículos incluidos en la revisión fue de 327 sujetos, de los cuales 157 recibieron SLIT y 170 SCIT. El estudio de Tahamiler 2008 es el que reporta mayor población (n=193) y Ventura 2009 presenta el número menor con 20 pacientes (Tabla 1).

Mejoría de pacientes SLIT/SCIT.

Únicamente el estudio de Pokladnikova 2008 contiene datos (cuestionario de calidad de vida para rinoconjuntivitis alérgica), que permiten calcular el OR (razón de momios) y su respectivo intervalo de confianza. Pokladnikova 2008 reporta un estudio con 65 sujetos de los cuales 40 fueron expuestos a las maniobras de interés (SLIT/SCIT). En su estudio el resultado esta a favor de SCIT, tanto en la comparación directa como cuando se compara con controles (Tabla 2).

Dosis SLIT/SCIT.

Observamos que todos los estudios excepto el de Pokladnikova 2008, reportan dosis o potencia de los alergenos utilizados. Únicamente un estudio (Khinchi 2004) reporta dosis inicial, de mantenimiento y acumulada, el resto reporta dosis de mantenimiento y/o acumulada, con una relación SLIT/SCIT para mantenimiento de 12.5-15/1 y acumulada de 90-200/1 respectivamente. Además observamos que los autores reportan concentración o unidades diferentes; Khinchi 2004 y Ventura 2009 lo hacen en microgramos, Mauro 2007 en Indice de Reactividad (IR) y Tahamiler 2008 utiliza Unidades de Tratamiento Específico (STU) para SLIT y Unidades SQ (SQ-U) para SCIT (Tabla 3).

Tipo de alergen.

En relación a los tipos de alergenos utilizados en los estudios revisados, encontramos que la mayoría de los estudios se han llevado a cabo con alergenos de tipo polen y únicamente un estudio (Tahamiler 2008) con ácaros; todos estandarizados según métodos establecidos por el fabricante, no encontrando estudios con hongos ni epitelios de animales (Tabla 4).

IgG₄ específica.

En cuanto a la medición de niveles séricos de IgG₄ específica, encontramos que únicamente son reportados por Mauro 2007, observando un incremento en ambos tipos de inmunoterapia, encontrando una p estadísticamente significativa para SCIT (Tabla 5).

IgE específica.

Observamos que 2 estudios (Mauro 2007; Ventura 2009) reportan dicha información, mostrando en el primero un incremento notable de IgE específica en el grupo SLIT, con un incremento muy discreto en el grupo SCIT y en el segundo reportando leve incremento en ambos tipos de inmunoterapia, sin embargo, no se muestran datos. (Tabla 6)

Calidad de vida.

Únicamente en dos estudios (Khinchi 2004; Pokladnikova 2008) se valoró la calidad de vida. En el estudio de Khinchi 2004 se utilizó un test de síntomas generales (SF-36), reportándose sin diferencias significativas; por otro lado Pokladnikova 2008 utiliza un cuestionario estandarizado específico para pacientes con rinoconjuntivitis alérgica (RQLQ), encontrándose mejoría progresiva al valorar el promedio del segundo al tercer año de tratamiento en el grupo de inmunoterapia subcutánea (Tabla 7).

Cuestionario de síntomas clínicos.

Es reportado por todos los estudios, excepto el de Pokladnikova 2008. Encontramos que las diferencias en el puntaje de síntomas y signos son muy evidentes en el estudio de Tahamiler 2008 (n=193), los resultados de Ventura 2009 (n=34) y Khinchi 2004 (n=39) son reducidos en magnitud, aunque si se observa cambio. Tanto en SLIT como en SCIT se evidencia mejoría, siendo ligeramente mejor SCIT (Tabla 8).

Eventos adversos.

Todas las intervenciones que implican la administración de sustancias al cuerpo humano son susceptibles y potenciales de producir reacciones por parte del mismo. Khinchi 2004 y Mauro 2007 reportaron 7 eventos adversos graves, definidos como aquellos que ponen en riesgo de muerte al paciente; ambos fueron en el caso de la inmunoterapia administrada por vía subcutánea. Cuatro ensayos (Khinchi 2004; Mauro 2007; Tahamiler 2008; Ventura 2009), reportan eventos

adversos leves en las dos formas de administrar la vacuna. La mayoría de las reacciones adversas fueron sistémicas grado 2 (31 eventos), 6 fueron sistémicas grado 3 y una grado 4. De acuerdo al tipo de inmunoterapia, la vía subcutánea presentó 26 eventos, mientras que la vía sublingual solamente el 60%, siendo todas reacciones leves (Tabla 9).

Escala de Consort.

La calidad metodológica de los artículos revisados se midió con la escala de Consort, que nos permite identificar como de alta calidad el artículo de Khinchi 2004 y de menor calidad en este conjunto de artículos el de Tahamiler 2008. Dado que el instrumento Consort se ha diseñado para aplicarse con un resultado dicotómico para cada uno de sus reactivos, no existe la posibilidad de evaluar los intermedios que pudiera haber. Por lo mismo, ideamos un sistema de evaluación en el cual asignamos un valor mínimo de 0 y un máximo de 10 puntos a cada uno de los reactivos, así cuando el artículo cumplía al 100%, a ese reactivo se le asignaba 10 puntos, si solamente cumplía con la mitad de lo que media el reactivo se le asignaban 5 puntos y así para cada reactivo. De esta manera, el artículo de Mauro 2007 ahora es el que está considerado de menor calidad y el de Khinchi 2004 sigue teniendo la preponderancia metodológica. Esta consideración de la escala de Consort aún no está validada ni consensuada (Tabla 10).

Escala Oxford.

El nivel de evidencia y el grado de recomendación de los artículos revisados se midió por medio de la escala de Oxford, encontrando que en cuanto al nivel de evidencia, todos los artículos (Khinchi 2004; Mauro 2007; Tahamiler 2008; Pokladnikova 2008; Ventura 2009) presentaron nivel de evidencia 1B; por otro lado, con respecto al grado de recomendación, observamos que únicamente un estudio (Khinchi 2004) es extremadamente recomendable (Grado A), mientras que el resto de estudios tienen recomendación grado B (Tabla 11).

DISCUSION.

En la actualidad la inmunoterapia subcutánea constituye el tratamiento estándar de pacientes con Rinitis Alérgica, asma y anafilaxia por himenópteros; en quienes el tratamiento sintomático, así como evitar el contacto con alérgenos, no es suficiente para controlar la enfermedad. La inmunoterapia sublingual recientemente ha probado ser una ruta alternativa de administración efectiva y segura, con menos efectos adversos sistémicos graves que SCIT.

Existen muy pocos reportes de estudios que comparen la eficacia y seguridad de ambos tipos de inmunoterapia, encontrándose en muchos de ellos múltiples fallas metodológicas como: pequeño tamaño de muestra, falta de aleatorización, falta de grupo placebo control, falla en determinar la dosis óptima de tratamiento, falta de reporte de OR (razón de momios), intervalo de confianza y otros.

En el presente trabajo se evaluaron 5 ensayos clínicos aleatorizados controlados que comparan eficacia y seguridad de SCIT versus SLIT en pacientes con Rinitis Alérgica; observando que ninguno de los trabajos señala el tamaño de la muestra calculada, así como tampoco el poder estadístico. La mayoría de los estudios actuales no están planteando encontrar diferencia entre las dos inmunoterapias (SLIT/SCIT), ni siquiera son estudios de equivalencia terapéutica, que requerirían grandes tamaños muestrales, mas bien estos estudios se han planteado como proyectos de *no inferioridad*, lo que permite tener muestras asequibles.

Respecto al artículo publicado por Pokladnikova 2008, para obtener los datos comparativos que mostraran la mejoría de pacientes SLIT versus SCIT; fue necesario calcular de forma independiente el OR y su respectivo intervalo de confianza al 95%, haciendo evidente el pequeño tamaño de muestra con el que trabajaron. En el resto de los artículos motivo de esta revisión, no se publican los datos suficientes para construir tablas de 2 x 2 que permitieran como en el caso de Pokladnikova 2008, obtener la razón de momios (OR) y el intervalo de confianza

correspondiente. En la actualidad no basta el valor de la p para identificar las diferencias, el intervalo de confianza nos permite conocer que tan confiables son los resultados obtenidos.

Los autores de los estudios incluidos reportan concentraciones alergénicas o unidades diferentes, evidenciándose la disparidad en cuanto a las unidades o potencia de los alérgenos con que se reportan dichas dosis, haciéndose imposible compararlas. Es importante conocer las unidades en que se muestra la potencia de estos productos y la concentración para poder establecer la comparación en publicaciones internacionales. El estudio de Penagos 2008, reporta que la dosis óptima de inmunoterapia sublingual es aún motivo de debate, debido a los diversos métodos de estandarización establecidos por los fabricantes, así como por la gran variabilidad de dosis reportada en distintos estudios. En cuanto a la dosis de mantenimiento y acumulada, se reporta una relación SLIT/SCIT de 12.5-15/1 y 90-200/1, respectivamente. Dicha información concuerda con el estudio de Malling 2004, el cual afirma que la dosis de inmunoterapia necesaria para inducir una respuesta inmunológica varía considerablemente, con rangos de 3-300 veces mayor dosis de SLIT con respecto a SCIT.

Es importante mencionar que de los 5 estudios incluidos, únicamente uno (Mauro 2007), determina niveles séricos de IgG₄ específica, antes y después del tratamiento, mostrando un incremento estadísticamente significativo para SCIT con $p= 0.001$. El autor no aclara si la función de estos anticuerpos es de carácter reagínico o bloqueador; sin embargo, el estudio de Sánchez-Armengol 1995, concluye que no existe evidencia de que la elevación de subclases de IgG (IgG₁ e IgG₄), que actúan como anticuerpos bloqueantes, sean los responsables de la mejoría clínica en pacientes tratados con inmunoterapia. Por otra parte, Mauro 2007 y Ventura 2009 determinaron los niveles de IgE específica antes y después del tratamiento en ambos grupos, reportando ambos autores leves incrementos de este anticuerpo después del tratamiento.

En relación a la calidad de vida, la presente revisión nos muestra que Khinchi 2004 no reporta diferencias y esto puede asociarse al tamaño de muestra reducido. En el mismo sentido llama la atención que Pokladnikova 2008 si encuentre diferencias. Tenga en cuenta el lector que SF-36 es una escala usada frecuentemente en calidad de vida, aunque solo es de funcionalidad, en tanto que RQLQ es una escala de calidad de vida específica para rinoconjuntivitis alérgica.

La mejoría de síntomas clínicos se reportó en todos los estudios, excepto el de Pokladnikova 2008. Se reportan datos antes y después del tratamiento con inmunoterapia, observando mejoría significativa en ambos grupos, con un ligera ventaja para SCIT. Actualmente la evaluación del cuestionario de síntomas clínicos y de necesidad en el uso de medicamentos, parecen ser las herramientas más importantes a la hora de definir eficacia en el uso de inmunoterapia.

Los eventos adversos pueden clasificarse en: locales y sistémicos o leves y graves; pudiendo ser relacionados o no a la maniobra de estudio. En este caso la inmunoterapia subcutánea presentó 70% mas eventos graves que la sublingual. Llama poderosamente la atención que Pokladnikova 2008 y Ventura 2009, en sendos trabajos muy interesantes, no reportan eventos adversos de ningún tipo y gravedad, lo cual resta credibilidad al dato. Seguramente los eventos adversos que presentaron sus pacientes fueron leves y por lo mismo considerados poco importantes como para ser reportados en sus trabajos.

Un estudio (Pokladnikova 2008) ha hecho el análisis de costos desde 3 puntos de vista: a) Los seguros de gastos médicos, que señalan una importante ventaja para SLIT sobre todo por la baja frecuencia de eventos adversos, b) La perspectiva del paciente individual, en que hay que considerar costos directos (medicación, traslados, visitas al consultorio médico y atención médica directa) e indirectos (pérdida en la productividad e ingresos) de SLIT/SCIT, evidenciando que el costo total de un esquema de 3 años es menor para SLIT, a pesar de el costo directo mayor de los extractos alérgicos, con respecto a SCIT y c) La perspectiva

social, en la que inmunoterapia sublingual toma ventaja sobre la vía subcutánea en razón de la pérdida de la productividad laboral que es mayor en SCIT que SLIT.

CONCLUSIONES.

No existen estudios aleatorizados controlados que comparen la eficacia de la inmunoterapia sublingual versus subcutánea en niños con RA, siendo a su vez los estudios en adolescentes y adultos muy escasos. Se requiere hasta 15 veces mayor dosis de mantenimiento y hasta 200 veces mayor dosis total acumulada de inmunoterapia sublingual respecto a la subcutánea. La mejoría de síntomas clínicos y de la calidad de vida se presenta con ambos esquemas de inmunoterapia, con ligero predominio a favor de SCIT. La inmunoterapia subcutánea presenta 70% más eventos adversos graves que la sublingual. Los costos de la inmunoterapia parecen ser más bajos de forma global para SLIT al compararla con SCIT. En la presente revisión no se llevó a cabo meta análisis por no contar con la información necesaria para la realización del mismo.

CONFLICTO DE INTERES.

Los investigadores declaramos que no existió, durante la realización del presente trabajo, ningún conflicto de interés de tipo : personal, político, académico, económico, ni de cualquier otra índole que influyera en nuestro juicio para la realización del mismo.

ANEXOS.

Tabla 1.
Total de población en estudio.

AUTOR	SLIT	SCIT	Total
Khinchi 2004	18	21	39
Mauro 2007	15	19	34
Tahamiler 2008	97	96	193
Pokladnikova 2008	17	23	40
Ventura 2009	10	10	20
Total:	157	170	327

Tabla 2.
SLIT/SCIT. Mejoría de pacientes.

Pokladnikova 2008	SLIT		SCIT		OR	IC 95%
MEJORIA/OR;IC95%	SI	NO	SI	NO		
	7	2	11	2	0.636	0.07; 5.6
	SLIT		CONTROL			
	7	2	8	4	1.75	0.24; 12.6
	SCIT		CONTROL			
	11	2	8	4	2.75	0.4; 18.87

Tabla 3.
Dosis de inmunoterapia : SLIT/SCIT.

AUTOR	DOSIS SLIT	DOSIS SCIT
Khinchi 2004	Inicial: 0.0164mcg. Mantenimiento: 49.2mcg. Acumulada: 11,182mcg	Inicial: 0.0164 mcg. Mantenimiento: : 3.28 mcg. Acumulada: 51 mcg.
Mauro 2007	Mantenimiento: 100 IR. Acumulada: 4653.1 IR.	Mantenimiento: : 8 IR. Acumulada: 50.65 IR.
Tahamiler 2008	Inicial: 1 gota 1.6 STU/ml. Mantenimiento: 5 gotas 1000 STU/ml.	Inicial: 100 SQ-U/ml. Mantenimiento: 100,000 SQ-U/ml.
Ventura 2009	Mantenimiento: 91.2 mcg	Inicial: 0.1 IR/ml. Mantenimiento: : 6.08mcg

Tabla 4.
Tipo de alergeno.

AUTOR	TIPO DE ALERGENO
Khinchi 2004	Polen de árbol (abedul). Estandarizado.
Mauro 2007	Polen de árboles (aliso, abedul, avellano). Estandarizados.
Tahamiler 2008	Ácaros (DPT+DF). Estandarizados.
Pokladnikova 2008	Polen de pastos. Estandarizado.
Ventura 2009	Polen de árbol (ciprés). Estandarizado.

Tabla 5.
IgG₄ específica.

AUTOR	IgG ₄ específica SLIT		IgG ₄ específica SCIT	
	Antes Tx	Después Tx	Antes Tx	Después Tx
Mauro 2007	15.6 ±7.1	18.8 ± 6.8	17.6 ±5.8	24.5 ±6.1
	3.2	P=n.s.	6.9	P=0.001

n.s.= no significativo o valor >0.05.

Tabla 6.
IgE Específica.

AUTOR	IgE específica SLIT		IgE específica SCIT	
	Antes Tx	Después Tx	Antes Tx	Después Tx
Mauro 2007	44.6 ±21.7	58.4 ±26.5	52.8 ±23.1	53.1±23.4
Ventura 2009	Antes Tx 15.3	Después Tx Leve incremento (no se muestran datos)	Antes Tx 13.1	Después Tx Leve incremento (no se muestran datos)

Tabla 7.
Calidad de vida.

AUTOR	SLIT	SCIT
Khinchi 2004	SF-36: reporta no hay diferencias significativas. (no datos)	SF-36: reporta no hay diferencias significativas. (no datos)
Pokladnikova 2008	RQLQ Mejoría: 41% (7/17) Promedio RQLQ 2º año Tx: -0.41±0.67 Promedio RQLQ 3er. año Tx: -0.30±0.73	RQLQ Mejoría: 48% (11/23) Promedio RQLQ 2º año Tx: -0.59±1.07 Promedio RQLQ 3er. Año Tx: -0.74±0.95

Tabla 8.
Síntomas clínicos.

AUTOR	SLIT	SCIT
Khinchi 2004	Mejoría (0.36, IC95% 0.18-0.86) Promedio CSS Pre tratamiento: 2.0 Post tratamiento: 1.8	Mejoría (0.75, IC95% 0.02-1.31) Promedio CSS Pre tratamiento: 1.75. Post tratamiento: 1.4
Mauro 2007	Promedio CSS 3.63 ±1.08 Se desconoce el momento de medición, así como valores al inicio y al final.	Promedio CSS 4.77±1.41 Se desconoce el momento de medición, así como valores al inicio y al final.
Tahamiler 2008	Promedio CSS Pre tratamiento: 2.41±0.17 Post tratamiento: 0.55±0.62	Promedio CSS Pre tratamiento: 2.47±0.25 Post tratamiento: 0.38±0.44
Ventura 2009	Promedio CSS Pre tratamiento: 3.4 Post tratamiento: 2.3	Promedio CSS Pre tratamiento: 3.2 Post tratamiento: 2.1

Tabla 9.
Reacciones adversas.

AUTOR	SLIT				R.A. Locales	SCIT				R.A. Locales
	R.A. sistémicas					R.A. Sistémicas				
	GI	GII	GIII	GIV		GI	GII	GIII	GIV	
Khinchi 2004	0	15	0	0	13	0	14	5	1	No registro
Mauro 2007	0	0	0	0	4	0	2	1	0	3
TOTAL	0	15	0	0	17	0	16	6	1	3

Reacciones adversas sistémicas (clasificación)

Grado I: Rinitis o asma ligera, urticaria localizada.

Grado II: Asma moderada, rinitis moderada, urticaria generalizada de aparición lenta después de 15 min.

Grado III: Asma severa, angioedema, urticaria generalizada de aparición rápida antes de 15 min.

Grado IV: Shock anafiláctico: aparición inmediata de prurito, sensación de calor, eritema generalizado, urticaria generalizada, estridor (angioedema), asma e hipotensión.

Tabla 10.
Declaración de Consort.

AUTOR	% Escala 1-10 pts. (modificada)	% Escala regular.
Khinchi 2004	85%	90%
Mauro 2007	66%	77%
Tahamiler 2008	68%	72%
Pokladnikova 2008	76%	81%
Ventura 2009	78%	81%

Tabla 11.
Escala de Oxford.

AUTOR	Nivel de evidencia	Recomendación
Khinchi 2004	1B	A
Mauro 2007	1B	B
Tahamiler 2008	1B	B
Pokladnikova 2008	1B	B
Ventura 2009	1B	B

Tabla 12.
Hoja de recolección de datos.

Autor	
Año	
Revista	
País de origen o Sitio	
Diseño de estudio	
Características de la población estudiada (edad, raza, sexo)	
n: total de población estudiada	
Enfermedades alérgicas concomitantes	
Dosis de Inmunoterapia sublingual	
Dosis de Inmunoterapia subcutánea	
Tipo de alérgeno utilizado. a) Polen (pastos, malezas o árboles) b) Acaros c) Epitelios de animales (perro, gato)	
Tiempo de administración de Inmunoterapia (meses)	
Eficacia de Inmunoterapia. (SCIT o SLIT) a) Disminución de niveles séricos de IgE b) Incremento de niveles séricos de IgG4 c) Mejoría de calidad de vida d) Mejoría de Síntomas clínicos	
Eventos adversos de Inmunoterapia. a) Eventos adversos locales b) Efectos adversos sistémicos.	
Calidad Metodológica. Declaración de Consort.	
Valoración de nivel de evidencia y recomendación clínica. Escala de Oxford.	
Medidas de asociación y efecto con intervalo de confianza (Riesgo relativo, OR, IC al 95%)	
Conclusiones y límites (sesgo)	

Tabla 13.
Declaración de CONSORT para evaluación metodológica de estudios clínicos aleatorizados.

Lista de comprobación para publicar un ensayo clínico aleatorizado

	Punto n.º	Descriptor
Título y resumen	1	Cómo se asignaron los pacientes a las intervenciones (p. ej., "asignación aleatoria" o "aleatorizado")
Introducción		
Antecedentes	2	Antecedentes científicos y razón de ser del estudio
Métodos		
Participantes	3	Criterios de selección de pacientes y ámbito y lugares en que se recogieron los datos
Intervenciones	4	Detalles precisos de las intervenciones pretendidas para cada grupo y cómo y cuándo efectivamente se administraron
Objetivos	5	Objetivos e hipótesis específicos
Resultados	6	Definición clara de las medidas de los resultados principal y secundarios y, cuando proceda, de cualquier método utilizado para mejorar la calidad de las medidas (p. ej., observaciones múltiples, entrenamiento de evaluadores)
Tamaño muestral	7	Cómo se determinó el tamaño muestral y, cuando proceda, explicación de cualquier análisis intermedio y reglas de interrupción del ensayo
Aleatorización		
Generación de la secuencia	8	Método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria, incluido el detalle sobre cualquier restricción (p. ej., bloques, estratificación)
Asignación oculta	9	Método utilizado para implementar la secuencia de asignación aleatoria (p. ej., contenedores de medicación numerados, aleatorización centralizada por teléfono), y clarificar si la secuencia se mantuvo oculta hasta el momento de la asignación
Implementación	10	Quién generó la secuencia de asignación, quién incluyó a los participantes y quién los asignó a los grupos
Cegado (enmascaramiento)	11	Si los participantes, quienes administraron las intervenciones o quienes evaluaron los resultados, conocían o no la intervención asignada. Si procede, cómo se evaluó el éxito del enmascaramiento
Métodos estadísticos	12	Métodos estadísticos empleados para comparar los grupos en el resultado principal; métodos utilizados en análisis adicionales, como análisis de subgrupos o análisis ajustados
Resultados		
Flujo de participantes	13	Flujo de participantes en cada fase (se recomienda un diagrama). Específicamente, para cada grupo, documentar los números de participantes asignados aleatoriamente, que recibieron el tratamiento pretendido, que completaron el protocolo del estudio y a los que se incluyó en el análisis del resultado principal. Describir las desviaciones del protocolo planificado, y los motivos
Reclutamiento	14	Fechas que limitan los períodos de reclutamiento y de seguimiento
Datos basales	15	Características demográficas y clínicas basales en cada grupo
Números analizados	16	Número de participantes (denominador) de cada grupo incluidos en cada análisis, y si el análisis se realizó «por intención de tratar». Expresar los resultados mediante números absolutos cuando sea factible (p. ej., 10/20 en lugar de 50%)
Resultados y estimación	17	Para cada resultado principal y secundario, un resumen de resultados por grupo y el efecto estimado y su precisión (p. ej., IC del 95%)
Análisis complementarios	18	Considerar la multiplicidad, e informar sobre cualquier otro análisis realizado, incluidos análisis de subgrupos y análisis ajustados, indicando los preespecificados y los exploratorios
Eventos adversos	19	Todos los eventos adversos o efectos colaterales importantes en cada grupo de intervención
Discusión		
Interpretación	20	Interpretación de los resultados, teniendo en cuenta las hipótesis del estudio, las fuentes de sesgo o imprecisión potenciales y los peligros asociados a la multiplicidad de análisis y de variables
Generalización	21	Generalización (validez externa) de los hallazgos del ensayo
Evidencia global	22	Interpretación general de los resultados en el contexto de la evidencia actual

Tabla 14.
Escala de Oxford para evaluación del nivel de evidencia.

Nivel de evidencia	Tipo de estudio
1a	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados, con homogeneidad.
1b	Ensayo clínico aleatorizado con intervalo de confianza estrecho.
1c	Práctica clínica ("todos o ninguno") (*)
2a	Revisión sistemática de estudios de cohortes, con homogeneidad.
2b	Estudio de cohortes o ensayo clínico aleatorizado de baja calidad (**)
2c	<i>Outcomes research</i> (***), estudios ecológicos.
3a	Revisión sistemática de estudios de casos y controles, con homogeneidad.
3b	Estudio de casos y controles.
4	Serie de casos o estudios de cohortes y de casos y controles de baja calidad (****)
5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita, o basados en la fisiología, <i>bench research</i> o <i>first principles</i> (*****)

Se debe añadir un signo menos (-) para indicar que el nivel de evidencia no es concluyente si:

- Ensayo clínico aleatorizado con intervalo de confianza amplio y no estadísticamente significativo.
- Revisión sistemática con heterogeneidad estadísticamente significativa.

(*) Cuando todos los pacientes mueren antes de que un determinado tratamiento esté disponible, y con él algunos pacientes sobreviven, o bien cuando algunos pacientes morían antes de su disponibilidad, y con él no muere ninguno.

(**) Por ejemplo, con seguimiento inferior al 80%.

(***) El término *outcomes research* hace referencia a estudios de cohortes de pacientes con el mismo diagnóstico en los que se relacionan los eventos que suceden con las medidas terapéuticas que reciben.

(****) Estudio de cohortes: sin clara definición de los grupos comparados y/o sin medición objetiva de las exposiciones y eventos (preferentemente ciega) y/o sin identificar o controlar adecuadamente variables de confusión conocidas y/o sin seguimiento completo y suficientemente prolongado. Estudio de casos y controles: sin clara definición de los grupos comparados y/o sin medición objetiva de las exposiciones y eventos (preferentemente ciega) y/o sin identificar o controlar adecuadamente variables de confusión conocidas.

(*****) El término *first principles* hace referencia a la adopción de determinada práctica clínica basada en principios fisiopatológicos.

Tabla 15.
Grado de recomendación de un ensayo clínico.

Grado de recomendación	Significado
A	Extremadamente recomendable.
B	Recomendación favorable.
C	Recomendación favorable pero no concluyente.
D	Ni se recomienda ni se desaprueba.

BIBLIOGRAFÍA.

- 1- Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, Shiv Pillai. *Inmunología Celular y Molecular*. 6ª. Edición. Cap. 11. Páginas: 244-245.
- 2- Akçakaya N, Hassanzadeh A, Camcioğlu Y, Cokuğraş H. Local and systemic reactions during immunotherapy with adsorbed extracts of house dust mite in children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000 Oct;85(4):317-21.
- 3- Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Apr;119(4):780-91. Epub 2007 Feb 26.
- 4- Allam JP, Novak N, Fuchs C, Asen S, Bergé S, Appel T, Geiger E, Kochan JP, Bieber T. Characterization of dendritic cells from human oral mucosa: a new Langerhans' cell type with high constitutive FcεRI expression. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(1):141-8.
- 5- Arana MO, Galindo JA, López AL, Paz MD. Consenso Mexicano de Actualización en Rinitis Alérgica y su impacto en el Asma. 2005. *ARIA. Revista Alergia México*. 52(1):51-64.
- 6- Bacharier LB, Geha RS. Molecular mechanisms of IgE regulation. *J Allergy Clin Immunol*. 2000 Feb;105(2 Pt 2):S547-58.
- 7- Baena-Cagnani CE, Patiño CM, Cuello MN, Minervini MC, Fernández AM, Garip EA, Salvucci KD, Sancho ML, Corelli S, Gómez RM. Prevalence and severity of asthma and wheezing in an adolescent population. *Int Arch Allergy Immunol*. 1999;118(2-4):245-6.
- 8- Baena-Cagnani CE, Lockey RF, Passalacqua G, Canonica W. *Inmunoterapia en América Latina*. 2008. *Alergia México*. 55:33-37.

- 9- Baraniuk JN. Pathogenesis of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1997 Feb;99(2):S763-72.
- 10- Bastida SDL, López VB, Castrejón VMI, Galicia TJ, Cano AS, Miranda FAJ. Asma alérgica y concentraciones de Interleucinas 2,4,5,6,12 e IFN γ . 2004. *Revista Alergia México.* 51(3): 107-15.
- 11- Bochner BS, Busse WW. Advances in mechanisms of allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2004 May;113(5):868-75.
- 12- 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 Sep;120(3):707-13. Epub 2007 Aug 6.
- 13- Borish L. Allergic rhinitis: systemic inflammation and implications for management. *J Allergy Clin Immunol.* 2003¹ Dec;112(6):1021-31.
- 14- Borish LC, Steinke JW. Cytokines and chemokines. *J Allergy Clin Immunol.* 2003² Feb;111(2 Suppl):S460-75.
- 15- Borish LC. Allergic Rhinitis and Sinusitis. *Cecil Medicine.* 23^o edition. 2008. Section XXI. Chapt. 272: 1934-1941.
- 16- Bousquet J, and the ARIA Workshop group. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. (ARIA) 2001. *J. Allergy Clin Immunol.* 108 part 2: S147-334.
- 17- Bousquet J, and the ARIA Workshop group. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update. *Allergy.* 2008 Apr;63 Suppl 86:8-160.

- 18-Braunstahl GJ. The unified immune system: respiratory tract-nasobronchial interaction mechanisms in allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2005 Jan;115(1):142-8.
- 19-Burks AW, Laubach S, Jones SM. Oral tolerance, food allergy, and immunotherapy: implications for future treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2008 Jun;121(6):1344-50. Epub 2008 Apr 14.
- 20-Cox L, Li TJ, Nelso H, Lockey R. Allergen immunotherapy: a practice parameter second update. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Sep;120(3 Suppl):S25-85.
- 21-Curtis H.H. The immunizing cure of hay fever. 1900. *Med News.* 77:16-8.
- 22-Del-Río-Navarro BE, Luna-Pech JA, Berber A, Zepeda-Ortega B, Avila-Castañon L, Del-Río-Chivardi JM, Baeza-Bacab M, Sienna-Monge JJ.. Factors associated with allergic rhinitis in children from northern Mexico City. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2007;17(2):77-84.
- 23-Dykewicz MS. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2003 Feb;111(2 Suppl):S520-9.
- 24-Frew AJ, Smith HE. Sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2001 Mar;107(3):441-4.
- 25-Frew AJ. How does sublingual immunotherapy work? *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Sep;120(3):533-6.
- 26-Fujimura T, Okamoto Y. Antigen-specific immunotherapy against allergic rhinitis: the state of the art. *Allergol Int.* 2010 Mar;59(1):21-31. Epub 2010 Feb 25.

- 27-Furin MJ, Norman PS, Creticos PS, Proud D, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM, Naclerio RM. Immunotherapy decreases antigen-induced eosinophil cell migration into the nasal cavity. *J Allergy Clin Immunol*. 1991 Jul;88(1):27-32.
- 28-Hales BJ, Martin AC, Pearce LJ, Laing IA, Hayden CM, Goldblatt J, Le Souëf PN, Thomas WR. IgE and IgG anti-house dust mite specificities in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Aug;118(2):361-7. Epub 2006 May 19.
- 29-Larenas-Linnemann D. Sublingual immunotherapy in children: complete and updated review supporting evidence of effect. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009 Apr;9(2):168-76.
- 30-Malling HJ, Abreu-Nogueira J, Alvarez-Cuesta E, Björkstén B, Bousquet J, Caillot D, Canonica GW, Passalacqua G, Saxonis-Papageorgiou P, Valovirta E. Local immunotherapy. *Allergy*. 1998 Oct;53(10):933-44.
- 31-Malling HJ. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous and sublingual immunotherapy: methodological approaches and experimental results. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004, 4:539–542.
- 32-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 Apr;39(4):119-22.
- 33-Neffen H. Rinitis Alérgica en Latinoamérica. Manejo actual y estrategias para la adopción de guías de diagnóstico y tratamiento. *Drugs of today* 2009;45(4):1-19.

- 34-Norman PS. Immunotherapy: 1999-2004. *J Allergy Clin Immunol.* 2004 Jun;113(6):1013-23; quiz 1024.
- 35-Passalacqua G, Canonica GW. Sublingual or injection immunotherapy: the final answer? *Allergy.* 2004 Jan;59(1):37-8.
- 36-Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, Baena-Cagnani CE, Orozco S, Pedroza A, Canonica GW. Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest.* 2008 Mar;133(3):599-609. Epub 2007 Oct 20.
- 37-Platts-Mills TA, Chapman MD. Dust mites: immunology, allergic disease, and environmental control. *J Allergy Clin Immunol.* 1987 Dec;80(6):755-75.
- 38-Pokladnikova J, Krcmova I, Vlcek J. Economic evaluation of sublingual vs subcutaneous allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008 May;100(5):482-9.
- 39-Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Feb;117(2 Suppl Mini-Primer):S450-6.
- 40-Ricciardi L, Isola S, Gangemi S, Cilia M, Levanti C, D'Ambrosio FP. Severe adverse reactions during specific subcutaneous immunotherapy. *Allergy.* 1996 Jan;51(1):62.
- 41-Romagnani S. Immunologic influences on allergy and the TH1/TH2 balance. *J Allergy Clin Immunol.* 2004 Mar;113(3):395-400. Epub 2004 Feb 1.
- 42-Sánchez Armengol A. Anticuerpos Bloqueantes en la Alergia a Dermatophagoides. *Neumosur* 1995;7:161-167.

- 43-Skoner DP. Complications of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2000 Jun;105(6 Pt 2):S605-9.
- 44-Steinke JW, Borish L. Cytokines and chemokines. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Feb;117(2 Suppl Mini-Primer):S441-5.
- 45-Stuck BA, Czajkowski J, Hagner AE, Klimek L, Verse T, Hörmann K, Maurer JT. Changes in daytime sleepiness, quality of life, and objective sleep patterns in seasonal allergic rhinitis: a controlled clinical trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2004 Apr;113(4):663-8.
- 46-Tahamiler R, Saritzali G, Canakcioglu S, Ozcora E, Dirican A. Comparison of the long-term efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapies in perennial rhinitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2008;70(3):144-50. Epub 2008 Apr 8.
- 47-Veling MC, Trevino RJ. The treatment of allergic rhinitis with immunotherapy: a review of 1,000 cases. *Ear Nose Throat J.* 2001 Aug;80(8):542-3.
- 48-Ventura MT, Carretta A, Tummolo RA, Buquicchio R, Arsieni A, Murgia N. Clinical data and inflammation parameters in patients with cypress allergy treated with sublingual swallow therapy and subcutaneous immunotherapy. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2009 Apr-Jun;22(2):403-13.
- 49-Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA, Lang DM, Nicklas RA, Oppenheimer J, Portnoy JM, Randolph CC, Schuller D, Spector SL. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol.* 2008 Aug;122(2 Suppl):S1-84.

50-Weiner HL. Oral tolerance: immune mechanisms and treatment of autoimmune diseases. *Immunol Today*. 1997 Jul;18(7):335-43.

51-Weller PF. Human eosinophils. *J Allergy Clin Immunol*. 1997 Sep;100(3):283-7.