



**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.**

**EFFECTO DE LA INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL
EN PACIENTES ALÉRGICOS EN UNA POBLACIÓN
PEDIÁTRICA.**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:
DR. GUILLERMO BARRAZA ROMERO.**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD DE
INMUNOLOGÍA CLÍNICA Y ALERGIA.**

**ASESOR DE TESIS:
DR. EN C. ENRIQUE ROJAS RAMOS.
DRA. NORMA E. MARTÍNEZ JIMÉNEZ**



**NO. DE REGISTRO
144.2007**

2007



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

RESUMEN

SUMMARY

INTRODUCCIÓN

MATERIAL Y MÉTODOS

RESULTADOS

DISCUSIÓN

CONCLUSIONES

REFERENCIAS

RESUMEN

Introducción: En manejo de la rinitis alérgica y el asma además del tratamiento farmacológico y las medidas ambientales se incluye la inmunoterapia la cual hasta el momento es la única que puede considerarse como modificador de la enfermedad. La vía sublingual de este tipo de tratamiento se ha utilizado desde hace 15 años y hasta el momento ha probado ser igualmente eficaz y más segura en comparación a la vía subcutánea.

Objetivo: Valorar el efecto de la inmunoterapia sublingual en pacientes pediátricos con rinitis alérgica y/o asma bronquial alérgica.

Métodos: Se trata de un estudio transversal, prospectivo y comparativo en serie de grupos, (estudio antes y después), en el cual se incluyeron 40 niños y niñas con diagnóstico de rinitis alérgica y/o asma bronquial alérgica con edades comprendidas entre 1 y 10 años de edad, con IgE y pruebas cutáneas positivas. A quienes se les administro inmunoterapia por vía sublingual elaborada con no más de cuatro alérgenos suspendidos en solución glicero-salina y administrada mediante el esquema modificado por C. Rolinck-Werninghaus y cols. La eficacia se midió mediante la evaluación de la frecuencia e intensidad de cada síntoma por separado mediante escala ordinal (0=ausente, 1=síntomas moderados, 2=síntomas severos), y el uso de medicamentos también mediante una escala ordinal (1 punto por cada dosis de antihistamínico o β_2 agonista de corta acción, 2 puntos por cada dosis de esteroide inhalado, nasal o β_2 de larga acción y 3 puntos por cada dosis de esteroide sistémico). La reacciones adversas fueron clasificadas en escala gradual (1=ausentes o no específicos, 2=leves o locales, 3=sistémicos que no ponen en riesgo la vida, 4=choque anafiláctico). La adherencia se evaluó mediante el número de abandonos. El análisis estadístico se realizo mediante el análisis de varianza entre las visitas y entre grupos (antes y después), rho de Spearman para evaluar la correlación entre síntomas por separado, uso de medicamentos y visitas.

Resultados: Se incluyeron 40 pacientes, 28 del género masculino y 12 del género femenino, con rango de edad de 1 a 10 años, con una media de edad de 5.10 años para el género masculino y de 6.3 años para el género femenino. Promedio de visitas fue de 255 y un promedio de visitas por paciente fue de 6.3 con un rango de 3 a 12 visitas/paciente. Durante el estudio se tuvieron 3 pérdidas con un 92.5% de adherencia al tratamiento. El análisis de varianza antes y después y entre vistas presento significancia estadística tanto en lo síntomas como en el uso de medicamentos (congestión=.000, rinorrea=.000, estornudos=.000, prurito=.000, tos=.000, disnea=.000, sibilancias=.000, uso de mediamentos=.000). El análisis de correlación también presento significancia estadística en todos los síntomas, uso de medicamentos y las vistas (prurito=-.229, congestión=-.359, estornudos=-.208, sibilancias=-.383, tos=-.263, disnea=-.389, uso de medicamentos= -.401). Se presentaron reacciones adversas en 10 pacientes (25%) las cuales correspondieron a manifestaciones locales leves y pasajeras que no ameritaron la suspensión del tratamiento.

Conclusión: La inmunoterapia sublingual es un tratamiento seguro, eficaz y con adecuados rangos de adherencia en población pediátrica con rinitis alérgica y/o asma.

INTRODUCCION

La rinitis alérgica es uno de los problemas de salud más importantes en el mundo con una incidencia que varía de un 5 a un 30% en la población general, se ha estimado que afecta a 40 millones de personas incluyendo 10% a 30% de adultos y más de 40% de niños¹⁻². Se estima que en el 2001 las ventas de antihistamínicos representaron más de 5 billones de dólares, casi 1.5 billones de dólares para esteroides nasales y 1.1 billones de dólares por visitas medicas con una repercusión estimada de 638 millones de dólares por perdida en la productividad³⁻⁶.

En relación a asma se estima que a nivel mundial existen 300 millones de individuos afectados por esta enfermedad con una prevalencia global que oscila entre 1 y 8% de la población en diferentes países. En niños la prevalencia de síntomas de asma varía de 0 a 30%. Se calcula que al año existen en el mundo unas 250,000 muertes debidas a esta enfermedad aunque la mortalidad no parece correlacionarse con la prevalencia de la enfermedad. En estudios Australianos han mostrado que el 8 al 11 por ciento de los niños y el 6 al 7 por ciento de los adultos pueden presentar asma, cerca del 4 por ciento en todos los grupos de edad presentan asma moderada o severa que requiere de tratamiento con fármacos de manera regular. Se ha demostrado en diversos estudios las consecuencias económicas de este padecimiento debidas a ausencias escolares y en el trabajo, uso de fármacos, atención en servicios de urgencias y hospitalización⁷⁻⁸.

El tratamiento de la rinitis alérgica comprende en un inicio las medidas de control ambiental evitando el contacto con agentes que pueden desencadenar la sintomatología tales como alérgenos, irritantes, medicamentos. Los alérgenos que pueden desencadenar la sintomatología se pueden agrupar en cinco grupos (pólenes, hongos, ácaros, y alérgenos de animales e insectos), otra piedra angular en el tratamiento de la rinitis alérgica es el uso de medicamentos tales como los esteroides nasales, antihistamínicos orales y tópicos, descongestivos orales, cromonas, anticolinérgicos etc. cada uno de estos son útiles para aliviar la sintomatología pero ninguno de ellos modifica la respuesta inmune al alérgeno. En el tratamiento del asma son igualmente efectivas las medidas de control ambiental mencionadas anteriormente y el tratamiento médico se lleva a cabo mediante la administración de fármacos que de forma general se agrupan en dos clases, los medicamentos, de "rescate" tales como los β_2 agonistas de corta acción, y los medicamentos controladores de la enfermedad como lo son los esteroides inhalados y los β_2 agonistas de larga acción. El papel de la inmunoterapia en rinitis alérgica consiste en que es el único tratamiento hasta el momento que en diversos estudios ha comprobado prevenir la progresión hacia el desarrollo de asma, por el contrario en asma su papel aún no está bien definido ya que en algunas publicaciones se considerado como parte del tratamiento del paciente asmático en otros tales como el GINA se considera con un papel limitado utilizado solo cuando las medidas ambientales y el tratamiento con medicamento no logran un control adecuado o bien cuando se ha comprobado la relevancia clínica de algún alérgeno en particular⁸⁻⁹.

La inmunoterapia con alérgenos es la práctica de administrar dosis gradualmente mayores de alérgenos con la finalidad de reducir los síntomas y las necesidad de tratamiento farmacológico en padecimientos alérgicos. Se ha reconocido que dicha práctica es capaz de modificar la respuesta biológica a los alérgenos logrando restaurar en cierto grado la pérdida de balance en la respuesta de tipo Th1/Th2 que existe en sujetos alérgicos. Se han involucrado anticuerpos bloqueantes, IL- 10, y otras citocinas en el mecanismo de acción de la inmunoterapia¹⁰⁻¹².

Si bien la inmunoterapia se ha utilizado desde hace 100 años, la administración de esta por vía sublingual fue aprobada por la Organización Mundial de la Salud y la Asociación Europea de Inmunología clínica y alergia en 1998, el interés en esta ruta de administración a surgido debido a estudios que han comprobado su efectividad, seguridad y aplicabilidad¹².

En la inmunoterapia por vía sublingual (SLIT) se administran dosis crecientes de alérgenos purificados los cuales se depositan debajo de la lengua permaneciendo en promedio 1-2 minutos para posteriormente ser tragados por el paciente. El alérgeno puede ser administrado en forma de gotas, spray oral, o tabletas, con una amplia gama de diferentes esquemas de administración. De forma usual la administración comprende una fase de "carga" y otra de mantenimiento en la cual la inmunoterapia puede administrarse dos veces por semana por un periodo que va de 2 a 3 años. Se aplican protocolos de administración pre-estacional o estacional en caso de alergia a pólenes mientras que los protocolos de administración continua se utilizan en caso de sensibilización a alérgenos perennes¹².

Mecanismo de tolerancia inducida por Inmunoterapia sublingual (SLIT).

Si bien la eficacia de SLIT se ha comprobado en diversos estudios, aun se desconocen muchos aspectos acerca de los mecanismos inmunológicos que causan tolerancia a los alérgenos durante su administración. Diversos estudios sugieren que dicha tolerancia ocurre en diversas fases en las que intervienen de forma secuencial o simultánea diversos mecanismos inmunológicos lo cual pudiera estar relacionado con las dosis¹³⁻¹⁴.

En una fase temprana se observa tolerancia oral dentro de las primeras semanas de iniciada su administración. Aquellos pacientes que de manera inicial presentan sintomatología como prurito posterior a la administración, dentro de las primeras semanas reportan desaparición de tales síntomas con tolerancia a las dosis crecientes de la vacuna, esto ocurre antes de presentar mejoría de los síntomas nasales y pulmonares o reducción en la necesidad de utilización de fármacos. La siguiente fase es una fase intermedia en la cual se presenta aproximadamente 3 meses después de iniciada la terapia y se caracteriza por disminución de la sintomatología nasal o pulmonar. Finalmente existe una fase tardía de tolerancia a los alérgenos la cual tiene una duración de 2 a 5 años posterior al término de la terapia¹⁵⁻¹⁷.

Algunos estudios han mostrado evidencia de la inducción de cambios significativos en inmunoglobulinas, citoquinas, mediadores, poblaciones celulares, marcadores de superficie durante la SLIT. En la fase temprana, existe disminución en la proteína catiónica del eósinofilo y en la IL-13. A los 6 meses de tratamiento existe liberación de interferón λ por las células mononucleares periféricas. Estudios a 12 meses ha mostrado reducción en los niveles de IgE y triptasa nasal. Después de 18 meses existe reducción significativa de la respuestas tardías a pruebas de prick e incremento en las relaciones IgG4/IgE. Además es posible que la utilización de la vía mucosa para la administración de la inmunoterapia involucre otros mecanismos inmunológicos aun no bien estudiados como inmunosupresión de las células T reguladoras, factor de crecimiento transformador e IL-10. Tradicionalmente se piensa que la Inmunoterapia ocasiona cambio en la respuesta inmunológica de ser Th2 a Th1 particularmente en los órganos blanco¹⁶⁻¹⁸.

En cuanto a la farmacocinética de SLIT los investigadores han encontrado que el alérgeno es retenido hasta por más de 40 horas en la mucosa oral y que el alérgeno puede no detectarse a nivel sanguíneo después de ser tragado. Las células dendríticas contenidas en la mucosa oral del paciente pueden jugar un rol muy importante en la inducción de la tolerancia durante la SLIT¹⁶⁻¹⁸.

Eficacia clínica

SLIT ha probado ser eficaz en el tratamiento de sensibilización a la mayor parte de alérgenos tales como pólenes de árboles, pastos y ácaros con disminución en los síntomas

alérgicos y en la utilización de medicamentos. En el conjunto de estudios disponibles la magnitud de la eficacia clínica se encuentra entre un 20 y 50% es decir superior a un eventual efecto placebo. Ha probado ser de utilidad en el tratamiento de la rinitis alérgica, asma leve y moderada y en recientes estudios también se ha sido utilizada en alergia al látex y alergia a alimentos¹⁹⁻²¹.

La eficacia clínica de la inmunoterapia sublingual se ha comprobado a través de diversos estudios por la evaluación por medio de escala de síntomas, frecuencia en la utilización y dosis de medicamentos de rescate, evaluación de la calidad de vida. Cuando se compara la vía subcutánea con la sublingual los estudios han demostrado eficacia equivalente aunque existe mayor apego y seguridad por la vía sublingual. Al igual que en la vía subcutánea hay estudios que han mostrado que la vía sublingual sigue siendo eficaz incluso después suspendida la administración de la inmunoterapia, esto último se ha observado tanto en paciente con rinitis alérgica como en aquellos que padecen de asma²²⁻²⁵.

Seguridad

Los efectos adversos reportados con SLIT incluyen irritación en lengua y labios, prurito ocular, síntomas gastrointestinales, rinitis, asma, urticaria, angioedema. En la mayoría de los casos los eventos adversos reportados solo se presentan en una ocasión. En diversos estudios se ha reportado una incidencia de eventos adversos del 3% de los cuales el prurito oral es el más frecuente y generalmente se presenta al inicio del tratamiento. Existen eventos sistémicos en 1/12,000 dosis. Es de notar que durante 15 años de utilizada esta vía no se ha reportado en la literatura ningún evento adverso sistémico grave. En cuanto a los eventos sistémicos lo que con mayor frecuencia se reportan son dolor abdominal, prurito ocular y datos de rinitis menos frecuente es la presencia de urticaria. En ninguno de los casos anteriores se requiere de algún tratamiento específico ya que en la mayoría de los casos los síntomas desaparecen de manera espontánea²²⁻²⁸.

Adherencia, monitoreo y seguimiento

Se han reportado rangos de adherencia a SLIT superiores al 90%. De acuerdo a lo reportado por Paul C. Potter, MD es esencial que antes del inicio de SLIT se realicen pruebas sobre sensibilización a alérgenos (prick, RAST). SLIT está indicada para pacientes con asma y/o rinitis sensibilizados a ácaros, pólenes de pastos, malezas o árboles. Aquellos pacientes con otro tipo de enfermedades inmunológicas (auto inmunidad), asma severa y otras condiciones medicas severas no deben recibir inmunoterapia. El embarazo no es contraindicación para recibir SLIT. Los síntomas y el uso de medicamentos deberán ser registrados de forma correcta en las notas médicas al inicio, al mes y posteriormente a intervalos de cada 3 meses. Así mismo se deberá registrar los eventos adversos y los ajustes en la dosis²⁴⁻²⁹. Por último se recomienda la utilización de test sobre calidad de vida y adherencia al tratamiento.

Cuestiones por resolver

Debido a que la SLIT se ha utilizado durante 15 años existen algunas cuestiones aun por aclarar. No está claro si este tipo de inmunoterapia puede ejercer efectos preventivos en pacientes con asma y/o rinitis. En algunos estudios se ha demostrado que la inmunoterapia sublingual ejerce un efecto a largo plazo previniendo nuevas sensibilizaciones como lo observado en la inmunoterapia subcutánea.

En SLIT la dosis efectiva de alérgeno oscila entre 3 y 375 veces la dosis utilizada en inmunoterapia subcutánea, sin embargo no se ha aclarado hasta el momento cual es la dosis ni el intervalo de aplicación más efectivo así como si la eficacia es proporcional a la dosis administrada²⁹⁻³⁰.

De acuerdo a lo anterior decidimos proponer el siguiente estudio con las siguientes características de diseño.

MATERIAL Y METODOS

Se trata de un estudio transversal, prospectivo y comparativo en serie de tiempos, (estudio de antes y después).

Grupo de estudio:

40 niños y niñas con diagnóstico de rinitis alérgica y/o Asma bronquial alérgica

Grupo problema:

Se incluyeron 40 pacientes, hombres y mujeres con edades comprendidas entre 3 y 10 años de edad, con diagnóstico de rinitis alérgica y/o asma bronquial alérgica positivos a los alérgenos inhalables más frecuentes y con determinación de Inmunoglobulina E (IgE) sérica total superior a los valores de referencia de acuerdo a grupo etario y con prueba cutáneas positivas por técnica de Prick, que acudan a la consulta del servicio de Inmunología Clínica y Alergia, del Hospital Regional 1° de Octubre, del 1° de Junio de 2006 al 15 de julio de 2007.

Grupo testigo:

No se incluyo grupo testigo, ya que es una serie de tiempo de antes y después, en donde el paciente es su propio control.

Tamaño de la muestra:

40 sujetos.

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de rinitis alérgica y/o asma bronquial alérgica (diagnóstico realizado en base al cuadro clínico, la cuantificación sérica de IgE Total y Pruebas cutáneas por técnica de Prick positivas de una a 4 pruebas positivas para aeroalergénos).
- Ser paciente de reciente ingreso (casos incidentes) a la consulta del servicio de Alergología e Inmunología clínica del H. Regional 1° de octubre.
- Contar con carta de consentimiento informado autorizada por el tutor del paciente.

Criterios de exclusión

- No criterios clínicos definidos para los padecimientos de base.
- Haber recibido tratamiento previo con Inmunoterapia específica.
- Historia familiar en primer grado negativa para atopia.
- No autorizar la participación en el protocolo.

Pacientes y controles

Se reclutaron a 40 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, los cuales fueron invitados a participar, en todos los casos se obtuvo carta de consentimiento informado.

Elaboración de la vacuna y esquema

La vacuna se elaboro con no más de cuatro alérgenos pudiendo ser alérgenos intradomiciliario o extradomiciliarios (Ácaros de polvo casero (Der p y/o Der f) pólenes de árboles, pastos o malezas) suspendidos en Glicero-salina (50% de glicerol y 50% de solución salina 0.9% mas 0.3% de fenol). Se administro en cuatro etapas de dosis creciente de acuerdo al esquema modificado propuesto por C. Rolinck-Werninghaus y cols²⁴. Los alérgenos utilizados fueron del laboratorio Allergomex.

Concentración y duración de frasco de vacuna

La vacuna se administro en cuatro etapas de dosis creciente y de concentración las etapas fueron identificadas de menor a mayor concentración de alérgenos en fase 1.- frasco verde del 1 al 4 fase 2.- frasco amarillo del 1 al 4, etapa 3 frasco rojo del 1 al 4. Cada frasco tenía una duración de un mes.

Evaluación de los síntomas nasales y bronquiales

Los síntomas se evaluaran de forma individual y por padecimiento a través de una escala de cuatro puntos:

Rinitis: (rinorrea, prurito, estornudos, congestión).

0=ausente.

1= síntomas leves, (menos de 4 días a la semana que no interfieren con las actividades normales o el sueño).

2= síntomas moderados (más de 4 días a la semana que no interfieren con las actividades normales o el sueño).

3= síntomas severos (más de 4 días a la semana que interfieren con las actividades normales o el sueño).

Asma: (tos, sibilancias, disnea)

0= ausente.

1= síntomas leves (menos de una vez por semana, síntomas nocturnos menos de dos veces al mes, no interfieren con las actividades normales o el sueño).

2=síntomas moderados (más de una vez por semana pero menos de una vez al día, síntomas nocturnos más de dos veces por mes, interfieren pero no imposibilitan las actividades normales o el sueño).

3= síntomas severos (más de una vea al día que imposibilitan las actividades normales o el sueño, síntomas nocturnos todos los días).

Evaluación del uso de medicamentos (frecuencia y cantidad).

Se evaluaron:

Rinitis: Antihistamínicos orales, esteroides nasales y sistémicos.

Asma: β 2 agonistas de corta y larga acción, esteroides inhalados y sistémicos.

Mediante escala:

- 1 punto por cada dosis de antihistamínico o β 2 agonista de corta acción.
- 2 puntos por cada dosis de esteroide inhalado, nasal o β 2 agonista de larga acción.
- 3 puntos por dosis de esteroide sistémico

Validez del Instrumento

Validez de apariencia: El instrumento fue evaluado por un panel de expertos constituido por tres alergólogos y tres otorrinolaringólogos independientes al estudio, los cuales estuvieron de acuerdo en la apariencia del instrumento (Los síntomas y signos a evaluar)

Evaluación de la seguridad

Las reacciones adversas fueron clasificadas en una escala gradual de acuerdo a la academia europea de alergia e inmunología clínica.

- 1= síntomas no específicos o ausentes
- 2= síntomas leves o locales.
- 3= síntomas sistémicos que no ponen en riesgo la vida.
- 4= síntomas sistémicos que ponen en riesgo la vida (choque anafiláctico)

Evaluación de adherencia

Se realizó en base al número de abandonos durante el estudio

Análisis de datos

Los datos generales se presentaron en medidas de tendencia central y de dispersión (media o mediana y desviación estándar o percentiles).

Se evaluó el análisis de varianza entre el grupo antes y después del tratamiento y entre visitas.

Se evaluó mediante rho de Spearman la correlación entre variables (síntomas individuales y tratamiento durante las visitas).

La adherencia al tratamiento se evaluó mediante el número de abandonos durante el estudio y se presenta en percentiles.

A sí mismo la evaluación de la seguridad se realizó mediante la descripción del número de efectos adversos presentados en percentiles.

RESULTADOS

En el estudio se incluyeron 40 pacientes, 28 del género masculino y 12 del género femenino, con un rango de edad de 1 a 10 años, con una media de edad de 5.10 años para el género masculino y de 6.3 años para el género femenino. A los cuales se les aplicó un instrumento validado para medir síntomas y uso de medicamento, el cual consistió en una escala cuantitativa de acuerdo a la severidad de los síntomas y a la frecuencia en el uso de medicamentos medida por dosis de fármaco utilizado. Posterior a la evaluación inicial se les indicó inmunoterapia sublingual, de acuerdo al esquema modificado propuesto por C. Rolinck-Werninghaus y cols. , siendo evaluados cada mes. El promedio de visitas con las que contribuyeron los 40 pacientes fue de 255 y un promedio de visitas por paciente fue de de 6.3 con un rango de 3 a 12 visitas/paciente. Durante el estudio se tuvieron 3 pérdidas en el seguimiento representando el 7.5% de los pacientes incluidos inicialmente, el resto (92.5%) concluyó satisfactoriamente el seguimiento.

En el análisis estadístico posterior al tratamiento con inmunoterapia sublingual se encontró significancia estadística mediante análisis de varianza tanto en la reducción de cada uno de los síntomas evaluados por separado (se tomó como factor uno la medición basal y la última medición, y finalmente la medición de visitas por separado), además de la utilización de medicamentos tal y como se muestra en la tabla 1.

		Suma de cuadrados	de GL	Medias cuadráticas	F	Sig.
Congestión	Antes y después	139.067	40	3.566	6.109	.000
	Entre visitas	148.845	255	.584		
	Total	287.912	294			
Rinorrea	Antes y después	128.422	40	3.293	6.599	.000
	Entre visitas	127.239	255	.499		
	Total	255.661	294			
Estornudos	Antes y después	122.573	40	3.143	5.371	.000
	Entre visitas	149.224	255	.585		
	Total	271.797	294			
Prurito	Antes y después	137.204	40	3.518	7.076	.000
	Entre visitas	126.783	255	.497		
	Total	263.986	294			
Tos	Antes y después	78.310	40	2.008	8.009	.000
	Entre visitas	63.927	255	.251		
	Total	142.237	294			
Disnea	Antes y después	79.914	40	2.049	5.591	.000
	Entre visitas	93.456	255	.366		
	Total	173.369	294			
Sibilancias	Antes y después	79.444	40	2.037	5.567	.000
	Entre grupos	93.302	255	.366		
	Total	172.746	294			
Uso de med.	Antes y después	286194.637	40	7338.324	3.912	.000
	Entre visitas	478349.41	255	1875.880		

Total	1 764544.04 7	294			
-------	---------------------	-----	--	--	--

Tabla 1. En la cual se muestra el análisis de varianza entre las mediciones antes y después del tratamiento con SLIT como entre las mediciones realizadas entre las visitas.

La evaluación del coeficiente de correlación entre la administración de la inmunoterapia sublingual entre las visitas y la reducción de los síntomas así como en la utilización de medicamento se llevo a cabo mediante el cálculo de rho de Spearman con la cual también se observo significancia estadística y cuyos resultados se muestran en la tabla 2.

		prurito	congestión	rinorrea	estornudos	sibilancias	tos	Disnea
Visita	Coef de correlación	-.229**	-.359**	-.200**	-.208**	-.383**	-.263**	-.389**
	Sig.(bilateral)	.000	.000	.001	.000	.000	.000	.000
	N	255	255	255	255	255	255	255

Coef de correlación	-.401**
Medicamento Sig. (bilateral)	.000
N	295

**La correlación es significativa al nivel 0.01 (bilateral)

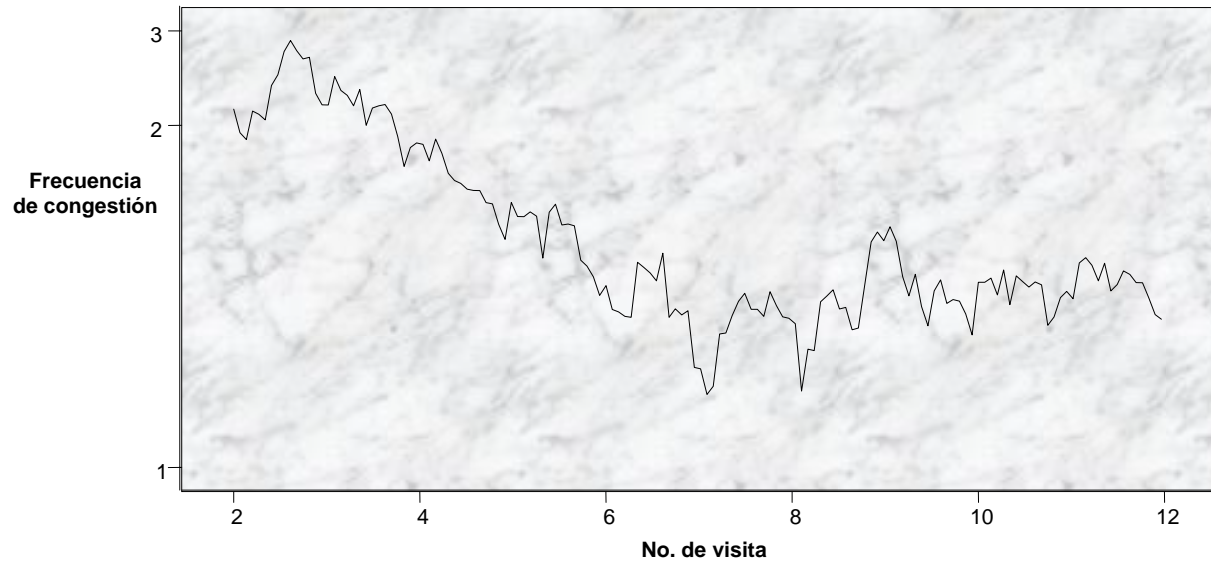
*La correlación es significativa al nivel 0.05 (bilateral)

Tabla 2. En la cual se observa los coeficientes de relación entre las visitas y la intensidad, frecuencia de presentación de los síntomas así como en la utilización de medicamento.

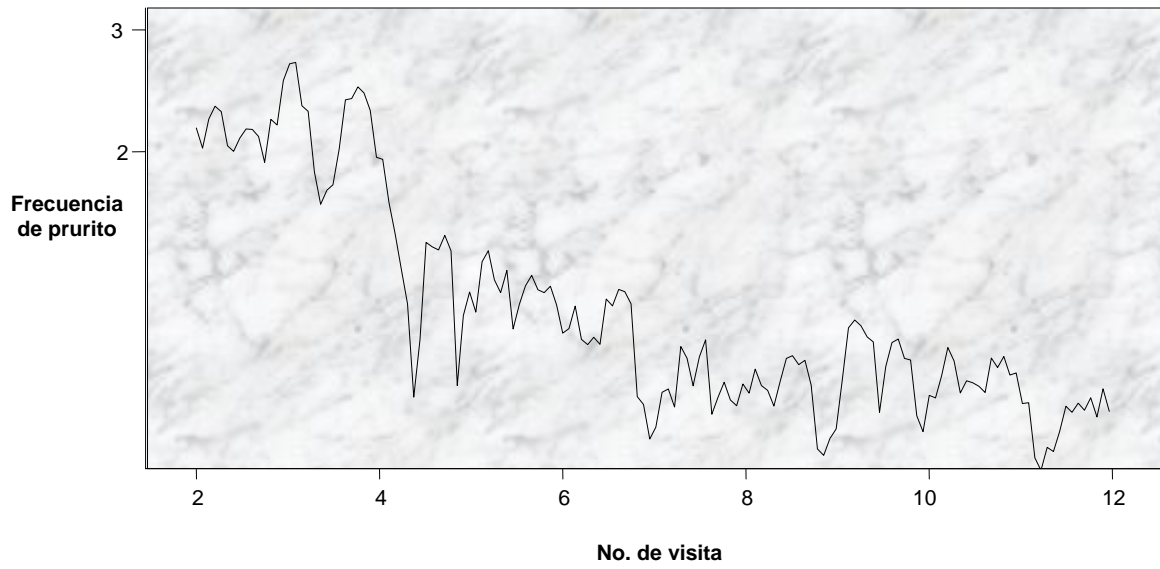
GRAFICOS

La reducción en la frecuencia e intensidad de síntomas y en la utilización de medicamentos en relación con el tiempo de administración de la inmunoterapia sublingual se muestra en las siguientes gráficas.

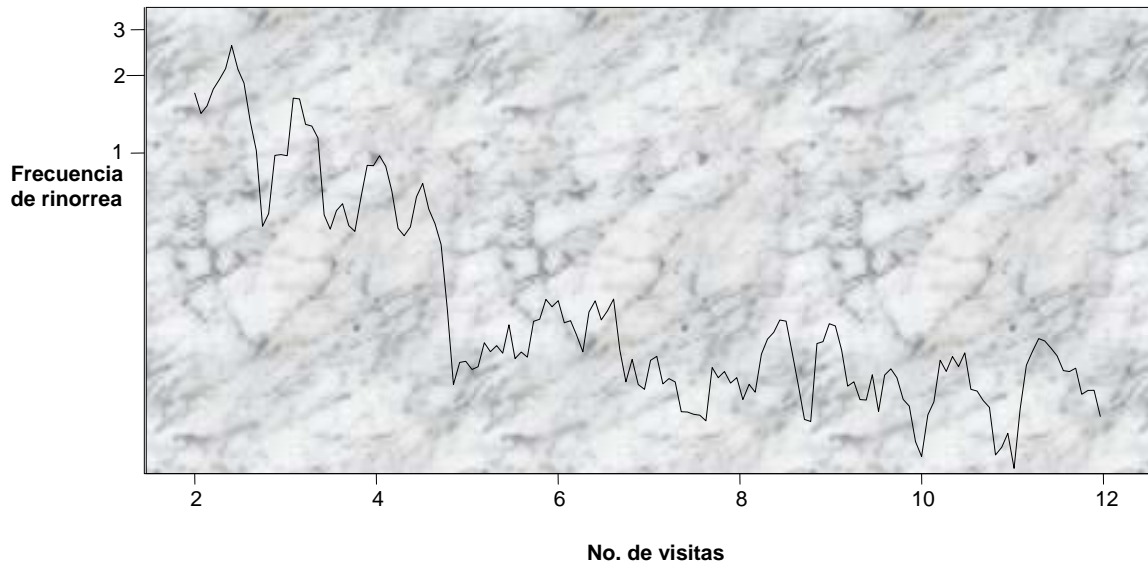
Densidad de congestión por frecuencia



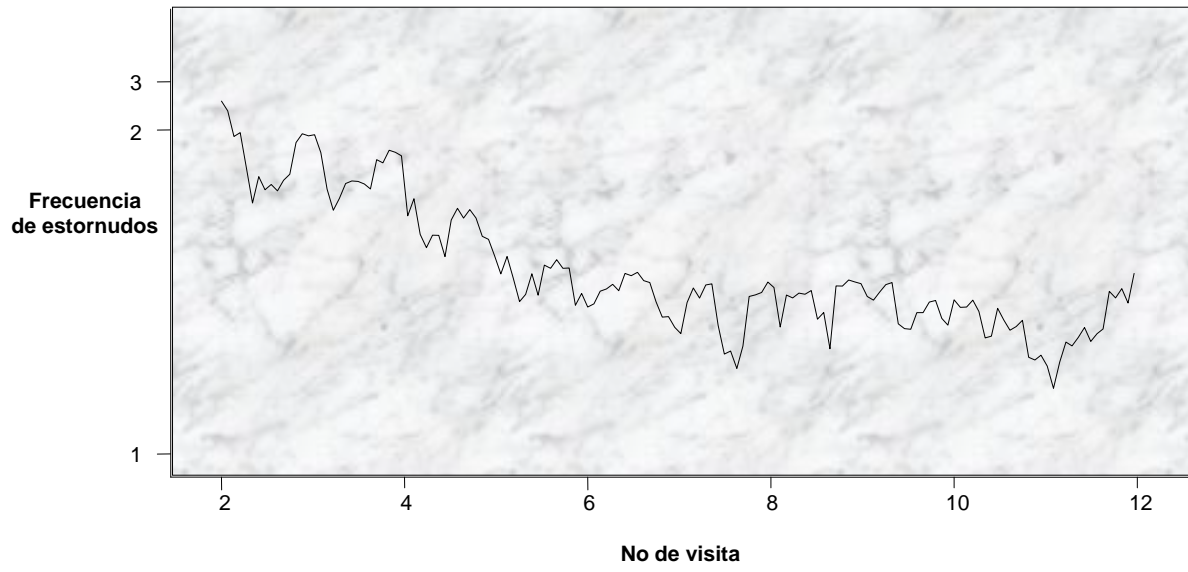
Densidad de prurito por frecuencia



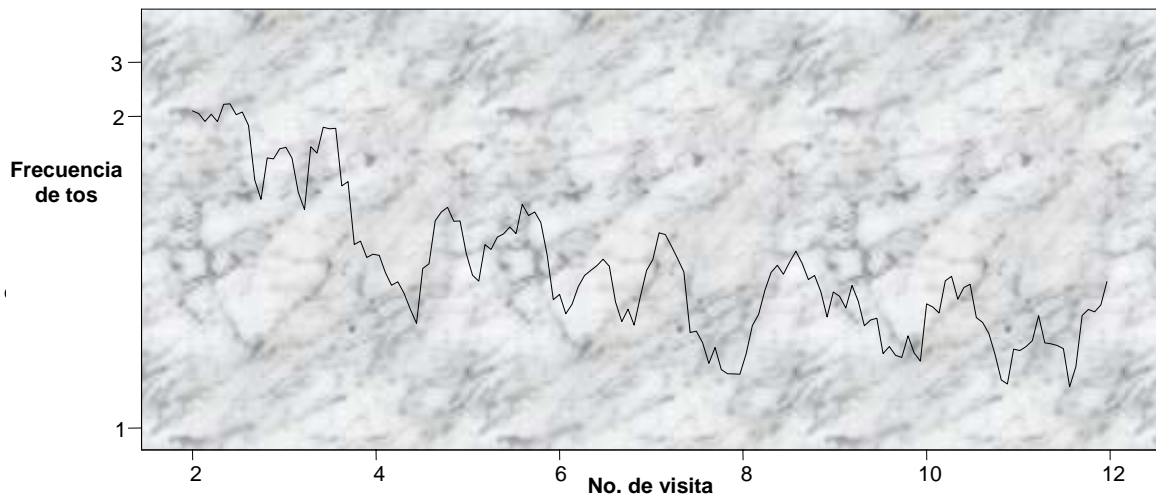
Densidad de rinorrea por frecuencia



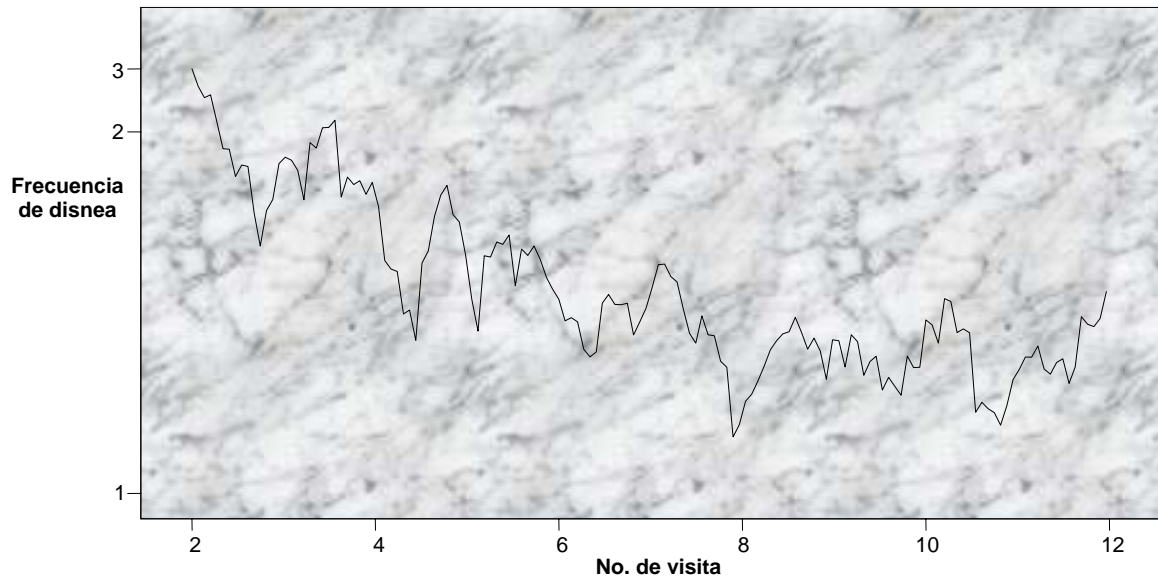
Densidad de estornudos por frecuencia



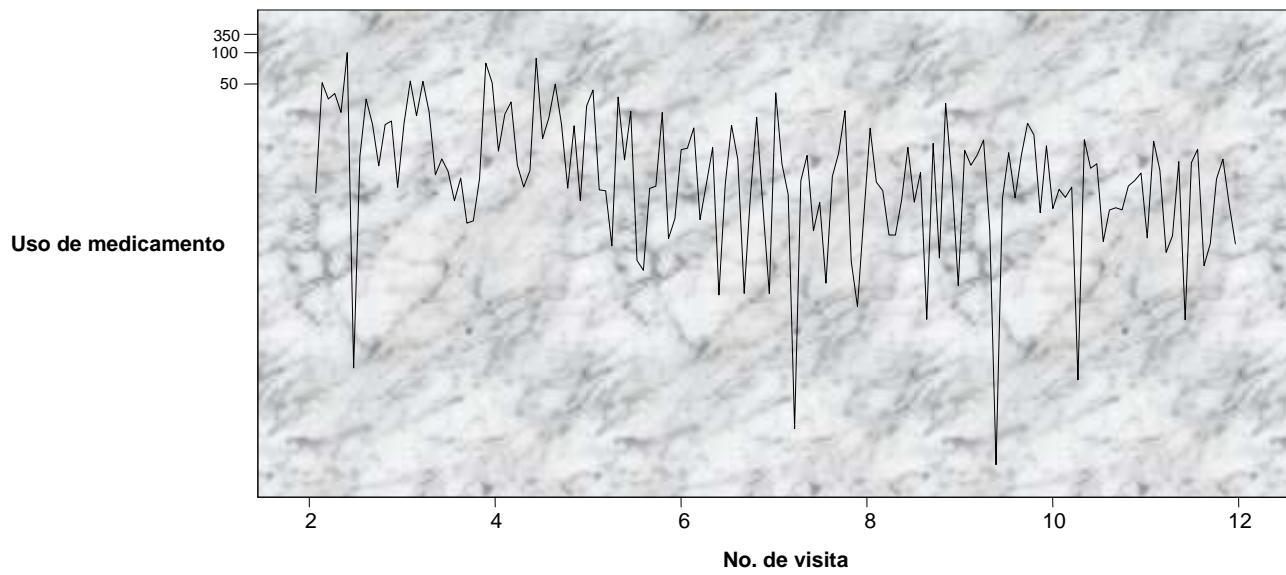
Densidad espectral de tos por frecuencia



Densidad de disnea por frecuencia



Periodograma de medicamentos por frecuencia



En cuanto a efectos adversos estos se presentaron en 10 de los pacientes incluidos en el estudio (25%), sin embargo si se toma en cuenta los efectos adversos encontrados por visita solo en 8.6% de las visitas por seguimiento se reporto algún efecto adverso y de estos el 69.5% correspondió a manifestaciones locales siendo la más frecuente el prurito sublingual. La gran mayoría de tales manifestaciones se presentaron al inicio de la terapia en la fase de incremento de la dosis administrada. Por último cabe mencionar que no se presento ningún efecto adverso sistémico grave ni tampoco en ninguno de los casos en que se presento algún efecto adverso fue necesaria la suspensión del tratamiento.

CONCLUSIONES

La inmunoterapia sublingual es un tratamiento seguro, eficaz y con adecuados rangos de adherencia en población pediátrica con rinitis alérgica y/o asma.

Es necesario la realización de estudios ciego placebo controlados que sigan evaluando algunos parámetros como la dosis mínima efectiva, tanto en las fases de inicio como en las de sostén, el efecto preventivo en el desarrollo de asma y el costo-efectividad. Sin embargo creemos que es un estudio que puede servir como referencia para fundamentar el uso cada vez más frecuente de la inmunoterapia por vía sublingual en padecimientos alérgicos.

REFERENCIAS

1. Skoner PD. Allergic Rhinitis: Definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. *J Clin Immunol* 2001;108:S2-8
2. Rosenwasser JL. Treatment of allergic rhinitis. *Am J Med* 2003;113:17-24
3. Malone DC, Lawson KA, Smith DH, et al. A cost of illness study of allergic rhinitis in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:22-27
4. Ray NH, Baraniuk JN, Thamer M. et al. Direct expenditures for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis in 1996, including the contributions of related airway illness. *J Allergy Clin Immunol* 1993;103:401-407.
5. Halpern M, Richner R, Togias, et al. Allergic rhinitis may increase asthma costs. *Am J Respir Crit Care* 1996;153:860-864
6. Lee J, Cummins G, Okamoto L. A descriptive analysis of the use and cost of new generation antihistamines in the treatment of allergic rhinitis: a retrospective database analysis. *Am J Managed care* 2001;7:S103-S112.
7. Crystal-Peters J, Neslusan C, Crow WH, et al. Treating allergic rhinitis in patients with comorbid asthma: The risk of related hospitalization and emergency department visits. *J Allergy Clin Immunol* 2007;109:57-62
8. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2006.
9. Ronald Dahl, MD, Alexander Kapp, Giselda Colombo. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*;118:2:4340-440.
10. Stephen R. Durham, MD, William H. Yang, MD, Martin R. Pedersen. Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: A randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Immunol*; Volume 117, Number 4:802-809.
11. Ernesto Enrique, MD, PhD, Fernando Pineda, PhD, Tamim Malek, MD. Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: A randomized, double-blind, placebo-controlled study with standardized hazelnut extract. *J Allergy Clin Immunol*;2005:1073-1079.
12. Passalacqua G, Lobardi C, Canonica GW. Sublingual immunotherapy: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:37-41.
13. Pajno G, Morabito L, Barberio G, Parmiani S. Clinical and Immunological effects of long-term sublingual immunotherapy in asthmatic sensitized to mite: a double blind study. *Allergy* 2000;55:842-9.
14. Bahceciler NN, Isik U, Barlan IB, Baran N. Efficacy of sublingual immunotherapy in children with asthma and rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatr Pulmonol* 2001;32:49-55.
15. Lima MT, Wilson D, Pitkin L, Roberts A, Nouri-Aria K, Jacobson M, et al. Grass pollen sublingual immunotherapy for seasonal rhinoconjunctivitis: a randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2002;32:507-14.

16. Lombardi C, Canonica GW, Passalacqua G. Sublingual immunotherapy is clinically safe in patients with oral allergy syndrome. *Allergy* 2000;55:677-78.
17. Helen Smith, MSc, DM, Peter White, BSc, Ilka Annila, MD, PhD, Jason Poole, MSc, Calude Andre, PhD, Anthony Frew, MR. Randomized controlled trial of high-dose sublingual immunotherapy to treat seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*;2004:831-837
18. Linda S. Cox, MD, De'sire Larenas Linnemann, MD, Hendrik Nolte, MD, David Weldon, MD, Ira Finegold, MD, Harold S. Nelson, MD. Sublingual immunotherapy: A comprehensive Review. *J Allergy Clin Immunol*;2006:1021-1035.
19. Maurizio Marogna, MD, Igino Spadolini, MD, Alessandro Massolo, BS, Giorgio Walter Canonica, MD and Giovanni Passalacqua, MD. Clinical, functional, and immunologic effects of sublingual immunotherapy in birch pollinosis: A 3-years randomized controlled study. *J Allergy Clin Immunol*;115:1184-1188.
20. Elio Novembre MD, Elena Galli, MD, Fabiola Landi, MD, Carlo Caffarelli, MD, Massimo Pifferi, MD, Emanuela De Marco, MD, Samuele E. Burastero, MD. Coseasonal sublingual immunotherapy reduce the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*;2004:851-857
21. Harold S. Nelson, MD. Advances in upper airway disease and allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*;Vol 115:676-684.
22. Laurent Mascarell PhD, Laurence Van Overtvelt, Ph D, Philippe Moingeon, PhD. Novel Ways for immune intervention in immunotherapy: Mucosal Allergy Vaccines. *Immunol Allergy Clin Am*;26 (2006):283-306.
23. Giorgio Walter Canonica, MD, Enrico Compalati, MD, Federica Fumagalli, MD, Giovanni Passalacqua, MD. Sublingual Immunotherapy. *Immunol Allergy Clin N AM*:24(2004) 685-704.
24. Paul C. Potter, MD. Update on sublingual immunotherapy. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*;2006:22-25
25. D.R Wilson, M Torres Lima, R. Durham. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2005;60:4-12.
26. C. Rolinck- Werninghaus, H Wolf, C. Liebke, J.C Baars, J. Lange, M. V Koop, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo controlled multi-centre study on the efficacy and safety of sublingual immunotherapy in children with seasonal allergic rhinoconjunctivitis to grass pollen. *Allergy* 2004;59:1205-1210.
27. M. Marogna, I. Spadolini, A. Massolo, G. W Canonica, G. Passalacqua. Randomized controlled open study of sublingual immunotherapy for respiratory allergy in real-life efficacy and more. *Allergy* 2004;59:1205-1210.
28. Giovanni Passalacqua, MD, Laura Guerra, MD, Mercedes Pasquali, MD, Carlo Lombardi, MD, and Giorgio Walter Canonica, MD. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;93:3-12.
29. S. Miceli Sopo, M Macchiaiolo, G Zorzi, S Tripodi. Sublingual immunotherapy in asthma and rhinoconjunctivitis: systematic review of paediatric literature. *Arch Dis Child* 2004;89:620-624.

30. B. Tonnel, A. Scherpereel, B. Douay, B. Mellin, D. Leprince, N. Goldtein, P Delecluse, C, Andre. Allergic rhinitis due to house dust mite: evaluation of efficacy of specific sublingual immunotherapy. *Allergy*2004;59:491-497.
31. Canonica G. W, Baena Cagnani, CE; Bousquet, J, Bouquet P.J, Lockey, R.F, Malling, H, Passalacqua, G, Potter, P, Valovirta, E. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy* 62(3):317-324.