



HOSPITAL GENERAL PROVINCIAL DOCENTE
Capitán Roberto Rodríguez Fernández
Ciego de Ávila
Morón

**EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS INMUNOLÓGICOS
HUMORALES, ALÉRGICOS Y CLÍNICOS DE LA
INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL EN NIÑOS CON
RINITIS ALÉRGICA.**

*Autor: Dra. Mayrelis Santana Contreras
Especialista de Primer Grado en
Medicina general integral*

*Tutor: Dra. Jacqueline Díaz Luis
Especialista de Segundo Grado en Inmunología
Investigador Agregado
Profesor Asistente de Inmunología*

*Trabajo de Terminación de la Especialidad para
optar por el Título de
Especialista de Primer Grado
en Alergología.*

2010



PENSAMIENTO.

“Nosotros realizamos una revolución en todo esto y realizamos, también, una auténtica revolución en la educación, la cultura y la salud”.

Che.

DEDICATORIA.

- A mi hijo por ser lo más importante de mi vida.
- A mi esposo Odany por su amor, comprensión y aliento para poder vencer esta prueba.
- A mis padres por su amor infinito.
- A Lidia y Antonio por su gran cariño y apoyo.
- A Onay por su ayuda desinteresada y desprendimiento personal.
- A todos los que de una forma u otra han contribuido a la realización de este sueño.

AGRADECIMIENTOS.

Mi eterno agradecimiento a:

- Mi tutora, Dra. Jacqueline Díaz Luis por su infinita ayuda y grandes enseñanzas.
- Mis Profesores de la Especialidad de Alergología en el municipio Morón y en especial a la Dra. Nelva por su comprensión y profesionalidad a lo largo de todos estos años.
- La MSc. Zadys Yanes Cutido, Eneida Palacio Griñán y al Dr. Rafael Castañeda por su ayuda desinteresada.
- Mi suegro Lic. Antonio Alegría por su ayuda incondicional.
- Rogelio Portal Marrero Master en Ciencias Informáticas por su colaboración y muestras de amistad a toda prueba.

RESUMEN

La Inmunoterapia Sublingual (ITSL) es un tratamiento seguro y de fácil administración; a través de un diseño observacional descriptivo prospectivo, se aplicó la ITSL mediante la técnica de deglución, en 20 niños atópicos con rinitis alérgica persistente leve-moderada, que manifestaban como síntomas predominantes rinorrea, prurito nasal y estornudos. Se evaluó la respuesta inmune humoral y alérgica in vivo e in Vitro, al inicio y al año de tratamiento. Al inicio el 100% de los pacientes estaban sensibilizados a los ácaros del polvo doméstico y presentaron grandes cúmulos de eosinófilos en el citograma nasal, la Inmunoglobulina E total, estaba elevada en el 55 % y se determinó que el 30% tenía una Deficiencia selectiva de Inmunoglobulina A (IgA) asociada. Un año después de la ITSL se obtuvo discreta respuesta hiposensibilizante en más del 50 % de los pacientes, la concentración de eosinófilos en la mucosa nasal fue menor, observándose solo algunas células, los niveles de IgE no mostraron cambios significativos, aunque cualitativamente evaluada el 80 % de los pacientes tuvieron valores normales. La mejoría clínica fue evidente en todos los niños y no se presentaron reacciones colaterales durante el tratamiento. Por lo que la ITSL ha sido un tratamiento factible y seguro que mejora la sintomatología clínica en los niños con rinitis alérgica.

Palabras claves: inmunoterapia sublingual, sensibilización, inmunoglobulina A, inmunoglobulina E, hiposensibilizante, rinitis alérgica.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
MARCO TEÓRICO	3
DISEÑO METODOLÓGICO.....	19
ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.	26
CONCLUSIONES	36
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:.....	37
ANEXOS	

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha incrementado la morbilidad por enfermedades alérgicas en Cuba. Este fenómeno afecta a todas las patologías alérgicas pero probablemente donde alcanza mayor importancia en la práctica es en el campo de la Rinitis Alérgica (RA). En algunas zonas del mundo más del 30% de la población la padecen comportándose como un estado patológico que afecta la calidad de vida, la productividad escolar y laboral de los pacientes (1).

El diagnóstico de RA se realiza caracterizando los antecedentes y las manifestaciones clínicas presentes, confirmándose mediante exámenes que permiten evaluar la respuesta alérgica in vivo e in Vitro. Las acciones terapéuticas para su control incluyen medidas de control ambiental, medicamentos antialérgicos y la inmunoterapia alérgeno específica (2,3).

Con la inmunoterapia se logra efectuar un tratamiento etiológico único que pudiera modificar la evolución natural de la enfermedad alérgica para lo cual es indispensable el uso precoz de la misma. Muchos trabajos hablan del empleo de la IT en la prevención secundaria, consistente en evitar la enfermedad en pacientes sensibilizados (4). Existen precedentes que avalan el empleo de la IT en alergia a pólenes, ácaros, moho, mascotas, insectos y alimentos. Es un tratamiento seguro y eficaz (5,6).

La IT se ha utilizado por diferentes vías, la subcutánea ha sido la más estudiada, sin embargo las reacciones adversas en niños ha favorecido el empleo de la vía sublingual. La ITSL ha mostrado un adecuado perfil de tolerancia, tanto en niños como en adultos y ha sido eficaz ya que se ha demostrado disminución de los síntomas, la medicación y reducción de la reactividad cutánea (7).

Problema de Investigación.

El 8.5% de los niños atópicos asistidos en la consulta de alergia del Hospital Provincial Docente Roberto Rodríguez Fernández padecen de rinitis alérgica, a los que se le han aplicado tratamientos sintomáticos con antihistamínicos y estabilizadores de la membrana, mostrando alivio transitorio de la sintomatología. Teniendo en cuenta la factibilidad en el empleo de tratamientos etiológicos y

seguros como es la ITSL, se propuso evaluar el estado inmunoalérgico de estos niños, aplicar esta terapia y medir su efecto, con lo que se lograría mejorar el estado clínico, modificar la evolución natural de la enfermedad y prevenir la aparición de nuevas sensibilizaciones.

Problema científico.

¿Se logrará mediante el empleo de la ITSL un control de la respuesta inmunoalérgica que disminuya los episodios clínicos de los niños que padecen esta enfermedad?

OBJETIVO GENERAL.

Determinar el impacto de la inmunoterapia sublingual en niños con rinitis alérgica.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1. Caracterizar los pacientes según grupos de edades, sexo, tipo de rinitis alérgica y los síntomas presentes.
2. Medir al inicio y al año de iniciada la ITSL la respuesta alérgica in vitro e in vivo y la respuesta inmune humoral.
3. Identificar efectos colaterales durante el tratamiento.
4. Evaluar el estado del paciente un año después de recibir la ITSL.

Hipótesis: Si se aplica la ITSL en los niños enfermos con rinitis alérgica mejoraría a mediano plazo el estado clínico y la medicación sintomática, y a largo plazo se evitarían nuevas sensibilizaciones, complicaciones y se modificaría la evolución natural de esta enfermedad.

MARCO TEÓRICO

La inmunoterapia (IT) con alérgenos es un proceder terapéutico donde se le administran cantidades gradualmente crecientes de extracto alérgico a pacientes alérgicos, con el objetivo de mejorar la sintomatología causada por la exposición posterior al alérgeno causante (8).

En 1911 Noon y Friedman publicaron el primer artículo acerca de la inmunoterapia por vía parenteral, desde entonces esta técnica terapéutica está ampliamente acreditada, definiendo las unidades a administrar según la relación peso/volumen (9,10).

El desarrollo de la técnica in Vitro Rast de Inhibición (Rast) en 1974 permitió valorar la concentración de proteínas alérgicas y realizar una correlación con la respuesta in vivo, surge así el concepto de estandarización biológica en 1980.

En los últimos años de la década de 1980 se publicó el uso de las vías oral y sublingual. Así, en 1986, con los estudios realizados por Scandling y Brostoff fueron plenamente acreditadas estas vías (10).

En 1995 Abramson y colaboradores establecieron la eficacia de la inmunoterapia por vía parenteral en el asma. En ese año, la Sociedad Canadiense de Alergia establece su eficacia en alergia al veneno de insectos, en rinoconjuntivitis alérgica y en algunos pacientes con asma (11).

En 1997 quedó establecido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) la terminología de vacuna alérgica en sustitución de la nomenclatura tradicional de extracto alérgico, ya que muchas vacunas alérgicas utilizadas en la inmunoterapia con alérgenos no son extractos crudos, sino que están definidas en unidades biológicas y en microgramos de alérgenos mayoritarios. En ese año la OMS afirma que la IT “es el único tratamiento que puede modificar el curso de la enfermedad” y destaca su efecto anti-inflamatorio (10,11).

El desarrollo de la Biología Molecular y la Biotecnología en las últimas dos décadas ha influido directamente en los métodos de experimentación en alergia, como son la obtención de alérgenos recombinantes a gran escala y la obtención

de anticuerpos monoclonales, reactivos homogéneos de alta especificidad y reproducibilidad. En el campo de la Genética Molecular se ha logrado delimitar con gran precisión, las zonas genómicas donde se localizan los genes implicados en la alergia. Con el desarrollo de la ingeniería Genética ha sido posible la obtención de alimentos hipoalergénicos, eventualmente, este tipo de modificaciones se podrían utilizar para crear plantas que produzcan menos polen, o polen con un menor contenido alérgico.

La Biología Molecular ha constituido una herramienta valiosa para esclarecer los procesos que determinan que una persona padezca una enfermedad. En este punto la Biología Molecular junto con la Biología Celular y la Genética han sido de gran ayuda para encontrar qué factores son esenciales en el desarrollo de la alergia, lo que facilitará el diagnóstico, tratamiento y prevención de estas patologías. Dentro de las técnicas de Biología Molecular desarrolladas hasta la fecha se mencionan la construcción de una genoteca, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la producción de alérgenos recombinantes, la detección de ARN y ADN específicos en membrana (12).

El alérgeno recombinante se obtiene a través de técnicas de recombinación de ácidos nucleicos *in Vitro*. Su uso ha sido de gran ayuda en el estudio de los mecanismos implicados en la alergia, ya que ha permitido trabajar con moléculas puras y homogéneas, evitando reacciones cruzadas con otras moléculas y por lo tanto llegar a diagnósticos más certeros; las principales desventajas en su aplicación consisten en la dificultad de obtener alérgenos recombinantes con características de unión a IgE similares al alérgeno natural, o también la presencia de varias isoformas en el alérgeno natural lo que haría necesario realizar un gran esfuerzo para clonar todas estas isoformas y sus posibles variantes (12).

En la IT los alérgenos recombinantes se han utilizado considerando que deben ser comparables a su homólogo natural, tener pureza definida, no tóxicos en animales, estabilidad demostrada en ensayos *in Vitro* manteniendo su actividad

biológica. El sitio de unión a la Inmunoglobulina E (IgE) y a la Inmunoglobulina G (IgG) tiene que ser comparable a los sitios de unión del alérgeno natural (12).

La producción de anticuerpos monoclonales (AcM) ha sido de gran utilidad en el estudio de la alergia, lo que incluye la caracterización de los alérgenos, la cuantificación de muestras de campo, la determinación de los niveles de alérgenos en las casas y lugares de trabajo, y para establecer los niveles de alérgenos responsables de sensibilización y síntomas en personas sensibilizadas. Se han utilizado además en la estandarización de extractos alérgicos para el diagnóstico y la IT. Estos preparados tienen la ventaja de ser de producción ilimitada, ya que las células que los producen pueden ser inmortalizadas, logrando reproducir los resultados (13-16).

Uno de los anticuerpos más prometedores es el anticuerpo anti IgE rhuMAb-E25. Este es un anticuerpo monoclonal de ratón humanizado que reconoce la zona de unión al receptor de alta afinidad para la IgE (FcεRI), esto hace que al estar ese sitio bloqueado el receptor no reconozca la IgE y no se produzca el entrecruzamiento del receptor. Tras su administración se reducen los niveles de IgE, la expresión de FcεRI y se atenúan las respuestas tempranas y tardías. El omalizumab se une específicamente al dominio C3 de la IgE que constituye el lugar de unión al receptor de afinidad alta de la IgE, bloqueando la unión al receptor de afinidad alta; no se une por lo tanto a la IgE fijada a los mastocitos y los basófilos, y no induce la liberación de mediadores (17).

Se ha obtenido el anticuerpo monoclonal con potencial uso terapéutico contra la IL-5. La IL-5 es crucial en la infiltración e inflamación eosinofílica en el asma. En animales, este anticuerpo inhibe la inflamación eosinofílica y la hiperreactividad bronquial. El efecto de una dosis puede durar hasta 3 meses. Actualmente se están realizando estudios en humanos. (18,19).

Otros anticuerpos que evitan la proliferación de células Th2 son aquellos que inhiben la comunicación celular entre la célula presentadora de antígeno (CPA) y el precursor de linfocitos Th. Estos anticuerpos son el anti-CD86 y el anti-CD28. El

CD-28 y CD-86 son moléculas coestimuladoras, que tras su unión se emiten señales de activación al interior de las células Th [20,21]. También se ha estudiado el efecto de anticuerpos monoclonales contra moléculas de adhesión como la ICAM (molécula de adhesión intracelular), esta molécula es importante en la infiltración eosinofílica en las vías respiratorias. El uso de un anticuerpo anti-ICAM evita esa infiltración y la reactividad bronquial (22).

Las estrategias inmunoterapéuticas permiten distinguir entre la IT específica de alérgeno y la no específica, en la que se intenta modular el sistema inmune. La IT específica aplica el tratamiento con alérgenos purificados, con igual o menor capacidad de reconocimiento por la IgE, las vacunas con péptidos, las vacunas de ADN y haptenos de alérgenos. La IT no específica de alérgeno destaca el uso de anticuerpos bloqueantes, la administración de interleuquinas, la vacunación con el Bacilo de Calmette-Guerín, la estimulación de respuesta de linfocitos T auxiliares-1 (Th1) con ADN específico y la terapia génica (23).

Una alternativa terapéutica a la IT alérgeno específica es la vacunación con alérgenos purificados y no con una mezcla compleja. En principio el origen de los alérgenos purificados podría ser natural o recombinante, aunque, en la mayor parte de los casos es más barato obtenerlos por Ingeniería Genética. Para realizar este tipo de terapia sería necesario conocer la sensibilidad a los alérgenos para su administración. Se ha aplicado con éxito en el tratamiento de la alergia al veneno de himenópteros donde sólo se administra el alérgeno al que es sensible y no un extracto con una mezcla diversa de proteínas. Es conocido que el veneno de abeja tiene una composición muy bien definida, lo cual facilita enormemente la elección de los alérgenos de la mezcla. No ocurre lo mismo con pólenes o ácaros, donde la composición alérgica es mucho más compleja, dificultando la selección de los alérgenos y la composición personalizada de las vacunas. El tratamiento con alérgenos con menor capacidad de unión por la IgE es otra alternativa. Estas moléculas por su menor capacidad de unión a IgE tienen menos posibilidad de producir choque anafiláctico, lo que hace que sean más seguras (23).

La vacunas con péptidos se basa en el mismo principio que la terapia con alergenitos con menor capacidad de unión a IgE, en este caso los péptidos no producen degranulación del mastocito y producen anergia de células T. Se ha experimentado con péptidos derivados de Fel d 1 y de Amb a 1, con poco éxito y con la fosfolipasa A2 con mayor éxito (24).

Las vacunas de ADN representan una forma de terapia alérgica específica en fase de evaluación en modelos animales donde se introduce intracelularmente una molécula de ADN que codifica para el gen del alérgico frente al que se quiere inducir producción, y que permite su expresión en la célula en la que se ha introducido, con esto se logra el control de las alergias alimentarias y prevenir la anafilaxia (24).

Otra estrategia dentro de la IT específica es administrar haptenos de alergenitos para IgE. Esta terapia es difícil de llevar a la práctica porque caracterizar los haptenos del alérgico no es sencillo y además no todos los pacientes muestran una respuesta similar (25).

Dentro de la IT no alérgica específica se ha definido previamente la inmunoterapia con interleuquinas la cual va destinada a modular la respuesta Th1/Th2 favoreciendo la proliferación de los linfocitos Th1 más que los Th2. La IL-10, además de inhibir la síntesis de proteínas inflamatorias y la de enzimas inflamatorias, interfiere en la señalización entre las APC y los linfocitos T auxiliares CD4 positivos vía CD28. Un dato que apoya su uso es que en pacientes tratados con inmunoterapia alérgica específica y que presentan mejoría tienen niveles más altos de IFN-gamma que cuando iniciaron el tratamiento (26). El AcM Omalizumab es el anticuerpo bloqueante más utilizado en el mundo en este tipo de terapia (17).

Con la IT se administran cantidades gradualmente ascendentes de un preparado alérgico hasta lograr la dosis que permita al paciente una mayor exposición al alérgico identificado, sin que se presenten síntomas alérgicos (8). Se ha definido además como la administración repetida de alergenitos específicos a pacientes con

afecciones mediadas por la IgE, con el objetivo de proveer protección de los síntomas alérgicos y de las reacciones inflamatorias asociadas con la exposición natural a dichos alérgenos (5).

El extracto alérgico es la base de la IT, es un producto obtenido biológicamente mediante la extracción de los componentes activos presentes en una determinada materia prima, es un fármaco extraído de una fuente alérgica (cultivo de ácaros, polen, epidermis de animales...), que es sometida posteriormente a diferentes procesos que incluyen, la recolección de la materia prima, extracción de los componentes alérgicos, clarificación, semipurificación, esterilización por filtración, pruebas de esterilidad, estandarización y liofilización.

El objetivo de la purificación es eliminar del extracto crudo el material no antigénico potencialmente irritante, y por tanto no relevante para el tratamiento (Ej. sales y compuestos de bajo peso molecular), utilizando diversas técnicas: diálisis, filtración en gel y la cromatografía de intercambio iónico (27).

Durante el proceso de estandarización de los extractos se realizan una serie de métodos para asegurar la reproductividad de la actividad biológica de un lote a otro, manteniendo la presencia y cuantificación de todos los alérgenos relevantes, y la actividad alérgica total constante (potencia biológica). La calidad de la estandarización depende del número de componentes alérgicos presentes y de su concentración relativa. La potencia depende de la actividad alérgica total y puede ser evaluada a través de los métodos in vivo mediante la realización de pruebas cutáneas inmediatas (prick test y las pruebas intradérmicas) y los métodos in Vitro (El Rast y la prueba de liberación de histamina) (28).

Existen dos tipos de estandarización biológica e inmunológica, este procedimiento ha permitido tener, desde el punto de vista farmacéutico consistencia de un lote a otro en cuanto a calidad, potencia y concentración del alérgeno mayoritario; desde el punto de vista clínico ha sido útil como diagnóstico ya que los extractos alérgicos estandarizados producen respuestas cutáneas reproducibles con lo que se pueden establecer diferencias entre procesos alérgicos o no; desde el punto de vista terapéutico se ha utilizado en la IT permitiendo definir una dosis de mantenimiento seguro y eficaz que modifique la respuesta del paciente al alérgeno

(28).

El extracto ideal debe incluir los alérgenos en forma nativa con su principio activo en proporción idónea. Durante su obtención debe mantener la estabilidad en la composición, la actividad y el Ph, ser reproducible en lotes diferentes, ser capaz de inducir una respuesta positiva cuando se utilice en el paciente y su caducidad debe ser conocida (29).

Los extractos alérgicos pueden ser:

- ACUOSOS: extractos no modificados.
- DEPOT: sometidos a modificaciones físicas (adsorción o inclusión a carriers) con objeto de aumentar su estabilidad y prolongar el intervalo de administración.
- ALERGOIDES: sometidos a modificaciones químicas o físico-químicas con el objetivo de disminuir los efectos adversos.

El Centro Nacional de Biopreparados (BIOCEN) ha desarrollado extractos alérgicos para diagnóstico y vacunas terapéuticas para las enfermedades alérgicas (30). Los productos líderes son las vacunas de las tres especies de ácaros más comunes en el medio ambiente tropical y subtropical, comercializadas bajo la marca registrada de VALERGEN. VALERGEN-DP (*Dermatophagoides pteronyssinus*), VALERGEN-DS (*Dermatophagoides siboney*), VALERGEN-BT (*Blomia tropicalis*). Estos productos expresan su contenido en unidades que reflejan su actividad biológica. La potencia de los mismos se expresa en Unidades Biológicas (BU), estos son los primeros productos de esta clase que se registran en el país. En el caso de *Dermatophagoides Siboney* (DS) y *Blomia Tropicalis* (BT), ácaros propios de climas cálidos y húmedos, se registran por primera vez a nivel mundial (31).

La IT se basa en el empleo de estos extractos alérgicos en diferentes enfermedades, su eficacia ha sido demostrada en la alergia a himenópteros, rinoconjuntivitis y asma alérgica por hipersensibilidad a pólenes, rinitis y asma alérgica por ácaros del polvo doméstico, rinitis y asma alérgica por epitelio de insectos, rinitis y asma alérgica por alérgenos micóticos.

El mecanismo de acción de la IT es modular y modificar la respuesta inmune

causando modificaciones en los mediadores químicos, ya que es capaz de disminuir la producción y liberación de histamina, estearasa, prostaglandina D2 y citocinas producidas por los linfocitos Th2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-13) desviando la activación inmune hacia Th1 con aumento en la producción de citoquinas por esas células (IL-2, IL-18, IFN-gamma). La IT disminuye el número de linfocitos Th2, eosinófilos, basófilos y mastocitos, y aumenta el número y la actividad de los linfocitos Th1. También influye en la respuesta inmune humoral ya que ocasiona aumento de la subclase de inmunoglobulina IgG1 e IgG4. La IgE, que en forma temprana se incrementa y va disminuyendo durante el tratamiento (32). Las propiedades antialérgicas incluyen la supresión de las células mastoideas, los eosinófilos, la respuesta de células T y la activación de las células B, favoreciendo el cambio de isotipo de cadena pesada a IgG4 (33).

Estos efectos se traducen en la disminución a largo plazo de los niveles de Inmunoglobulina E específica, reducción de la liberación de histamina por los basófilos, disminuyendo el reclutamiento de células inflamatorias y la activación de mediadores inflamatorios.

Recientes estudios han identificado incrementos en la producción de interleucina 10 (IL-10) en sangre periférica y superficies mucosas después de la IT. La IL-10 es una citocina antiinflamatoria, considerada una citocina Th2 que reduce la respuesta alérgica y la respuesta Th1. La misma posee una capacidad inhibitoria sobre la acumulación de neutrófilos y eosinófilos en los pulmones tras la provocación con alérgenos, en la expresión de los marcadores B7 (CD80 y CD86) importantes en la respuesta alérgica y en la expresión del MHC II en los macrófagos (34).

La IT se ha aplicado por la vía parenteral, sublingual, nasal y bronquial. La inyección parenteral ha sido la forma principal de administración en el tratamiento de enfermedades alérgicas respiratorias. Por lo general es una vía bien tolerada por los pacientes. La efectividad de esta vía es incuestionable para la sensibilidad a himenópteros. Aún así la aplicación de la IT subcutánea puede llevar a los pacientes a complicaciones reconocidas en su uso por lo que no debe ser aplicada durante el uso de los beta bloqueadores, hipertiroidismo, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, enfermedades por inmunodeficiencias, desórdenes

psiquiátricos, asma inestable, falta de colaboración y enfermedades malignas, no se recomienda en los niños menores de 2 años, adultos mayores de 50 y en la dermatitis atópica severa (5). Durante el tratamiento pueden aparecer reacciones colaterales que impiden continuar con el tratamiento por esta vía, estas incluyen eritema, induración, dolor y malestar localizados en el sitio de la inyección, se han reportado reacciones sistémicas de diferentes grados. El grado I se refiere a reacciones no específicas no mediadas por IgE donde puede existir malestar, cefalea y artralgias. El grado II se corresponde con reacciones sistémicas leves como rinitis y asma leve con volumen espiratorio forzado (VEF) mayor de 60%, que responden adecuadamente a los antihistamínicos. El grado III, se corresponde a reacciones sistémicas sin riesgo vital como son la urticaria, angio-edema ó asma grave con VEF menor que el 60%. El grado IV, se corresponde con el shock anafiláctico, reacción de instauración rápida, que produce prurito, eritema, obstrucción bronquial, hipotensión arterial y taquicardia requiriendo tratamiento intensivo con adrenalina, hidrocortisona endovenosa y declorfeniramina intravenosa (8).

Diversas investigaciones han demostrado la eficacia de la IT subcutánea en el asma bronquial logrando la reducción en el uso de otros medicamentos, disminución de la hiperreactividad bronquial inespecífica y prevención de la aparición de nuevas sensibilidades (32). Esta tipo de IT es bien tolerada por la mayoría de los pacientes, sin embargo, el inconveniente de frecuentes visitas para administrar el tratamiento, el malestar asociado a la inyección y la posibilidad de reacciones adversas, ha motivado la investigación de vías alternativas para la administración de dosis eficaces de las vacunas alérgicas.

La IT por la vía nasal se inició en la década de 1970. En la actualidad esta vía es utilizada solo en rinitis alérgica y rinoconjuntivitis alérgica (35). Su mecanismo de acción parece circunscribirse a la mucosa nasal, al ser contradictorios y poco evidentes los cambios en los niveles séricos de IgG, IgG4, IgA o IgE. Existe disminución en la mucosa nasal de la IgE total y específica (31), aumento de la IgA secretora y de IgG4 específica (5,28). Se ha constatado además la reducción de la (ICAM-1), los eosinófilos y neutrófilos.(35). Su eficacia parece estar

relacionada con la dosis, y la mejoría clínica parece ser mayor con vacunas acuosas y en polvo. Las vacunas de polvo seco presentan una eficacia comparable a las vacunas acuosas y tiene menos efectos adversos, se recomienda el tratamiento previo con cromoglicato para disminuir los efectos adversos nasales. La mejoría clínica y la disminución de la reacción local a la provocación con el alérgeno correspondiente se evidencian durante este tipo de aplicación de la IT (35).

La IT por vía bronquial constituye otra forma de tratamiento donde la vacuna (acuosa o en polvo) se libera en los bronquios mediante dispositivos adecuados. El uso de esta vía es controvertido, ya que induce bronco espasmo (8).

En la actualidad hay un creciente interés en la aplicación de la IT por la vía sublingual (ITSL), su principal ventaja es que no se punciona la piel, por lo que suele recomendarse, en niños es bien tolerada, existiendo escasos reportes de reacciones colaterales locales tras su administración, como son picor nasal y ligeras molestias digestivas. Hasta el momento no se han descrito reacciones fatales, lo que no significa que esté exenta de riesgos. Las posibles reacciones sistémicas de la IT sublingual incluyen el asma moderada y severa, edema laríngeo, angioedema de la lengua, angioedema labial, urticaria generalizada, rinitis, conjuntivitis y síntomas gastrointestinales. (36).

Los métodos para la administración de ITSL pueden ser de dos tipos: el método sublingual ingerido y el método sublingual escupido, determinándose mayor eficacia en el sublingual ingerido (10).

Los estudios con inmunoterapia específica subcutánea se centran en los cambios que produce la inmunoterapia en la respuesta de la célula T al alérgeno. Los trabajos con ITSL han sido principalmente clínicos y se dispone de poca información sobre los posibles mecanismos de acción. Los siguientes estudios han demostrado algún cambio en la respuesta inmunológica. En el primer estudio, publicado en 1998 por Clavel y colaboradores, se valoraron parámetros inmunológicos tras la ITSL con extracto de polen de gramíneas. La dosis de mantenimiento fue de 300 IR (Índice de reactividad). Hubo un incremento significativo de los niveles de IgE específica para *phleum* en el grupo con ITSL. El

incremento de IgE específica en el grupo placebo fue significativamente más bajo que en el grupo tratado. La media del nivel de IgG4 específica post estacional en el grupo tratado fue considerablemente más elevada que en el grupo placebo a los 25 meses de tratamiento, las diferencias entre ambos grupos fueron significativas para la IgE. Otros estudios se han centrado en valorar el efecto de la ITSL en mucosas nasal y sublingual. Así, Passalacqua y colaboradores en cepillado nasal, observaron un descenso significativo del número de neutrófilos ($p = 0.001$) y eosinófilos ($p = 0.01$) después del tratamiento sólo en el grupo de pacientes que recibieron la vacuna y al mismo tiempo disminuyó la expresión de ICAM-1 en las células epiteliales ($p = 0.04$). Sin embargo, no detectaron cambios en la concentración de proteína catiónica del eosinófilo (PCE) soluble en el producto del lavado nasal, pero la PCE que estaba más elevada en los alérgicos que en los no alérgicos disminuyó significativamente. En conclusión, aunque se han descrito diversas variaciones en los niveles séricos de IgE total y específica, IgG4 total e IgG4 específica, así como en mucosas sublingual y nasal, en las que también hay variaciones en el contenido de triptasa, de neutrófilos, eosinófilos, PCE e ICAM-1, los resultados son contradictorios en unos casos y escasamente contrastados en otros. Sin duda, un mejor conocimiento de la farmacocinética de la ITSL, la absorción y el destino de los alérgenos, es necesario para formular hipótesis sobre los posibles mecanismos de acción (37).

La acción de la ITSL sobre la respuesta inmunitaria anómala de los pacientes, la variación de los niveles séricos de IgE total y específica y de IgG4 tras un tiempo de tratamiento ha sido evaluada por diversos autores, pero los resultados son contradictorios y, por consiguiente, no definitivos. Igualmente algunos autores han valorado el contenido de triptasa (mediador mastocitario) y de proteína catiónica de los eosinófilos (PCE) en mucosa sublingual y nasal, encontrando una disminución de ambos mediadores tras el tratamiento, aunque su significado es incierto. Se ha descrito el posible papel de las células de langerhans de la mucosa oral como células presentadoras de antígeno. Este efecto depende no sólo del número de células dendríticas sino de la concentración del antígeno. Las células dendríticas producen IL-12 e inducen la formación de células T productoras de

IFN-Gamma, las cuales se configuran como el subgrupo funcional Th-1. Este efecto al parecer es dosis dependiente. En síntesis, aunque el mecanismo exacto está en discusión, en la actualidad se incriminan las células presentadoras y otros sistemas celulares, así como la inmunidad de las membranas mucosas (10,35).

La mucosa oral contribuyen al desarrollo de un ambiente tolerogénico ya que las células dendríticas de langerhans, expresan CD23 y FCεRI, la activación de esos receptores inducen Il-10 y TGF-β, con disminución de la Th2, existe menor presencia de mastocitos y basófilos y por lo tanto la mucosa sublingual es 10 veces menos reactiva que la piel o la mucosa nasal. En la farmacocinética de la ITSL se demuestra absorción lenta a través de la mucosa sublingual (posibilidad de interactuar con APC) y persistencia hasta 20 horas (38).

Distintos estudios han mostrado que ITSL presenta un adecuado perfil de tolerancia, tanto en niños como en adultos. Respecto a su eficacia, se han efectuado diferentes ensayos a doble ciego frente a placebo, tanto en rinitis como en asma, analizados en distintos meta-análisis, donde se ve la capacidad de esta forma de tratamiento para reducir los síntomas alérgicos y el consumo de medicación. Asimismo se están obteniendo esperanzadores resultados en patologías menos comunes como la alergia al látex o a los alimentos. (39), además es considerada una vía segura pues no se han reportado reacciones sistémicas severas o muertes (40). Esto representa un elemento a favor en relación a la IT subcutánea.

En Cuba los ensayos clínicos de ITSL con VALERGEN ejecutados hasta la fecha se han realizado en pacientes asmáticos y han demostrado eficacia por la reducción de los síntomas del asma hasta el 38% y la medicación en el 26% con respecto al tratamiento farmacológico, reducción de la hiperreactividad cutánea en el 52 % y ha mejorado la función respiratoria. Han demostrado además seguridad ya que no se presentaron reacciones sistémicas y se reportó una frecuencia de reacciones locales menor que para ITSC (41).

En la rinitis alérgica, la inmunoterapia con alergenios se presenta como una forma confiable, segura, efectiva y factible en el diagnóstico y tratamiento (42). La base del tratamiento radica en modular la respuesta inmune del paciente, evitando la

progresión de la enfermedad disminuyendo la sintomatología o eliminándola, generalmente, se indica cuando la enfermedad ya está evolucionada. Muchas publicaciones hablan a favor de la IT en la prevención secundaria, consistente en evitar la enfermedad en pacientes sensibilizados. Es en la rinitis alérgica donde ha demostrado ser eficaz a mediano y largo plazo, alterando la evolución natural de la enfermedad, con efecto preventivo en la aparición de asma y nuevas sensibilizaciones (5).

La rinitis es una enfermedad caracterizada por la inflamación de la mucosa nasal, clínicamente se manifiesta por prurito nasal, estornudos, rinorrea y obstrucción nasal. Se le ha llamado de distintas formas, como *Catarrhus aestivus* o catarro primaveral, epidemia de la revolución pos industrial, al ser más frecuente en zonas desarrolladas, y fiebre del heno (mal llamada, porque el heno no está involucrado en todos los casos y no hay fiebre). Ocupa el segundo lugar entre las enfermedades alérgicas, precedida solo del asma bronquial, y puede presentarse aislada pero, más frecuentemente, asociada a otros procesos (3).

Tradicionalmente se le ha clasificado en 2 grandes grupos: *estacional* y *perenne*, recientemente se incorporó un tercer grupo que es el *ocupacional*. Los pacientes con rinitis alérgica *estacional* muestran cambios del cuadro clínico atendiendo a las variaciones de los aeroalergenos, como pólenes y hongos. En la rinitis alérgica *estacional* las sustancias alergénicas son pólenes y se presentan primordialmente en primavera y otoño. Estos pólenes varían según las zonas geográficas y climáticas. En Cuba son conocidos la escoba amarga y el romerillo (*Parthenium* y *Vigueria*). Los pacientes con rinitis *perenne* mantienen síntomas casi todo el año, y los principales alergenos son los ácaros, descamaciones del epitelio de los animales, cucarachas y hongos. Sin embargo, por numerosas razones esta clasificación no es operativa actualmente, por lo que se prefiere dividirla en 2 grandes categorías: *intermitente* y *persistente*. Esta clasificación es más práctica y adecuada a la actividad clínica de la "vida real", y por otro lado tiene una enorme importancia desde el punto de vista de la investigación clínica y de la intensidad del cuadro del paciente. La clasificación según la gravedad, diferencia la rinitis alérgica en *leve*, *moderada/grave*, según la presencia de síntomas, afectación de

las actividades diarias y del sueño, y la solicitud o necesidad de tratamiento (3).

Desde el punto de vista epidemiológico se ha determinado incremento en la prevalencia de rinitis alérgica en los últimos 20-30 años (3). En Cuba los alérgenos del polvo doméstico y dentro de ellos el *Dermatophagoide pteronyssinus*, *Dermatophagoide Siboney* y la *Blomia Tropicalis* son los más frecuentes (43,44).

El mecanismo inmunológico está mediado por hipersensibilidad inmediata o tipo 1. Los antígenos, en este caso alérgenos como pólenes, hongos, ácaros y epitelios de animales domésticos, se unen al complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase II de las células presentadoras de antígeno de la mucosa nasal. En un individuo predispuesto ante la primera exposición al antígeno, se sintetiza IgE, que se une a los basófilos y mastocitos, y los sensibiliza, de manera que cuando se expone por segunda vez a este se liberan los mediadores de la reacción alérgica. Estos incluyen mediadores existentes en las células o preformados y los mediadores de nueva síntesis, la histamina es la amina biogénica más importante, en el humano, en la fase inicial, es un mediador preformado al igual que las macromoléculas de los gránulos y proteoglicanos como el Condroitín Sulfato. Además de esta respuesta inmediata, mediada por los mastocitos, que se produce en los 30 minutos de la exposición al alérgeno, existe una respuesta tardía que se produce a las 3 a 12 horas de la exposición, mediada por la infiltración celular de células mononucleares, basófilos y eosinófilos. Los alérgenos inducen la proliferación de linfocitos Th2 y se liberan determinadas interleuquinas, de las cuales las más importantes son la IL-4, IL-5 y la IL-13 que promueven la formación de IgE mediante la estimulación de los linfocitos B. Los mediadores liberados y sus efectos se asocian directamente con la presentación del cuadro clínico. Así, la vasodilatación inducida se traduce en congestión nasal, el aumento de la permeabilidad vascular en rinorrea, y la irritación del sistema nervioso autónomo en prurito y estornudos (3). La rinitis alérgica puede aparecer a cualquier edad incluso en la primera infancia (45). La mayoría de los pacientes desarrollan los síntomas antes de cumplir los 20 años. No existen diferencias en la distribución entre sexos y la presencia de esta enfermedad (46).

El diagnóstico debe basarse fundamentalmente en la historia clínica, la

exploración física y las pruebas cutáneas como el *Prick test* con aeroalergenos. Otros estudios incluyen a la Citología nasal (buscando contenido celular, como la presencia de eosinófilos, neutrófilos, linfocitos y basófilos para investigar las posibles causas de rinitis). Desde el punto de vista inmunológico se pueden realizar determinaciones de IgE total y específica (mediante el Prick Test), así como la cuantificación de IgG total y la subclase IgG4 específica y total. El conteo de eosinófilos en sangre y las pruebas funcionales respiratorias incluyen otros métodos utilizados en el diagnóstico (3).

La mucosa tiene un aspecto rosado normal en el 25 % de los pacientes con rinitis alérgica. En otro 50 % la mucosa tiene el aspecto rosado pálido clásico y en 25 % restante la mucosa está enrojecida (47). Existen varios estados que afectan la calidad de vida, la productividad escolar y laboral de los pacientes con RA (48).

1- Incidencia de asma bronquial. Se conoce que del 20 - 40 % de los pacientes con RA sufren de asma, mientras que del 30% al 50 % de los asmáticos padecen de rinitis. Ambas patologías tienen alergenios comunes desencadenantes. El tratamiento de la RA ayuda a controlar el asma.

2- Infecciones de los senos nasales y oídos. Existe relación entre sinusitis y RA, así como también es conocido que el 40-50% de los niños con otitis media crónica presentan RA confirmada.

3- Conjuntivitis, se ha demostrado que el 98.5% de pacientes con conjuntivitis alérgica está asociada a RA.

4- Poliposis nasal.

5- Efectos sobre el aprendizaje y el conocimiento.

6- Efectos sobre el sueño y la calidad de vida.

7- Problemas odontológicos.

Las limitaciones propias de la ITSC y los estudios más reciente de reacciones adversas durante 15 años demostraron 41 reacciones fatales, 3.4 muertes por año y 1 evento fatal por cada 2.5 millones de aplicaciones. El estimado actual de reacciones fatales es de aproximadamente 1 caso por cada 2,000,000 (.48). La efectividad de la ITSL para rinitis y asma en adultos y niños (49), la reducción significativa de los síntomas en 959 sujetos con rinitis tratados con ITSL (50),

estudios de rinitis pediátrica en 484 niños con mejoría significativa de los síntomas con alergia al polen(51), han sido elementos favorable para el empleo de la ITSL en niños. Otras investigaciones demuestran una significativa reducción en el desarrollo de nuevas reacciones en las pruebas cutáneas en pacientes tratados con ITSL comparados con no tratados (52). Sin embargo la seguridad es el elemento a tener en cuenta en esta vía, ya que no existen reportes de reacciones sistémicas severas ni fatales (53). Otros aspectos a su favor evaluados en estudios fármaco económicos han demostrado que el costo de la inmunoterapia es menor que el de las drogas, especialmente con un promedio de 5 años de tratamiento (45).

La inmunoterapia sublingual ha ganado amplia aceptación en muchos países del mundo y ha elevado el nivel de interés sobre la inmunoterapia entre alergistas prácticos y otros médicos. Muchos ensayos clínicos a doble ciego, controlados con placebo han confirmado su eficacia y seguridad, aunque algunos ensayos con resultados negativos también se han publicado. En enero del pasado año se reunieron en París por invitación de la Organización Mundial de Alergia, representantes de 77 miembros de sus sociedades para analizar los aspectos relacionados sobre esta inmunoterapia, documento guía que brinda recomendaciones para su uso, avala su eficacia y ofrece una metodología para la realización de los ensayos clínicos relacionados con esta modalidad. (54)

DISEÑO METODOLÓGICO

Tipo de investigación, periodo y lugar.

Se realizó un estudio observacional descriptivo prospectivo, en 20 niños con Rinitis Alérgica que asistieron a la consulta de Alergología del Hospital General Provincial “Roberto Rodríguez Fernández”, en el período comprendido desde Marzo de 2007 hasta Marzo de 2008.

Universo de estudio.

El universo lo conformaron los niños con rinitis alérgica que cumplieron los criterios de inclusión, asistidos en la consulta de Alergia desde marzo de 2007 hasta marzo de 2008.

Criterios de inclusión

- Pacientes pediátricos que padecen rinitis alérgica, con edades comprendidas entre 3 y 14 años.
- Consentimiento de los padres para la participación del niño en la investigación.
- No haber recibido tratamientos inmunoestimulantes 1 mes previo.
- No presentar contraindicaciones para la aplicación de la ITSL

Criterios de exclusión

- Pacientes pediátricos menores de 3 años de edad y mayores de 14
- Portadores de otra enfermedad alérgica
- Haber recibido medicación inmunoestimulante 1mes antes del estudio.
- No consentimiento de los padres para la participación del niño en la investigación.
- Presencia de elementos que contraindiquen la ITSL

Criterios de salida

- No iniciar la IT por diferentes razones
- No pueden terminar el estudio por presentar reacciones adversas
- Por incumplimiento del tratamiento

Se emplearon métodos de investigación cuantitativos y cualitativos, en el sistema de métodos se integraron los teóricos empíricos y los procedimientos estadísticos. Los métodos teóricos permitieron identificar los antecedentes del tema de

investigación, en el contexto internacional, nacional y local, así como profundizar en elementos de la metodología de la investigación, la rinitis alérgica y la ITSL, facilitando la vía para fundamentar la investigación y esclarecer sus resultados.

Procedimientos (métodos empíricos): A todos los niños con diagnóstico clínico de rinitis alérgica se les realizaron estudios de laboratorio de alergia in vivo e in Vitro y estudios inmunológicos, al inicio y un año después de la inmunoterapia.

Métodos para estudiar la respuesta alérgica in Vitro:

1. Determinación de Inmunoglobulina E total por el inmunoensayo ultramicroenzimático umelisa- IgE- (55).
2. Conteo global de Eosinófilos (56).
3. Citología Nasal (57).

Métodos para estudiar la respuesta alérgica in vivo

1. Prueba cutánea inmediata (Prick-Test) (58), para determinar sensibilización a los alérgenos y la IgE específica.

Métodos para evaluar la respuesta inmune humoral:

1. Cuantificación de inmunoglobulina sérica por inmunoturbidimetría en el autoanalizador HITACHI 902 (55).
2. Complemento sérico (C3 y C4) por inmunoturbidimetría en el autoanalizador HITACHI 902 (55).

Métodos para evaluar las reacciones colaterales:

1. Según reacciones colaterales recogidas en la historia clínica.

Se aplicó ITSL por el método sublingual ingerido, utilizando los extractos estandarizados (31).

Etapas o fases de aplicación

1- Fase de incremento

- Primera semana de tratamiento se administró frasco #1 20 UB/ mL,
- Segunda semana de tratamiento se administró frasco #2 200 Ub/mL
- Tercera semana de tratamiento se administró frasco #3 2000 Ub/mL

2- Fase de mantenimiento:

- Mantenimiento frasco #3 2000 Ub/mL

La dosis de mantenimiento se administrará dos veces a la semana durante un

período de tiempo de 3 a 5 años, se aplicaran 20 gotas equivalentes a 2000 UB
Se evaluaron los pacientes un año después de iniciado el tratamiento con ITSL.

Variables de medición de la respuesta

Para medir el efecto de la intervención a estudiar

- Respuesta alérgica in vivo: Prueba cutánea inmediata.
- Respuesta alérgica in vitro: IgE sérica total, conteo de eosinófilos y citología nasal.
- Respuesta inmune humoral: IgA, IgG, IgM, IgE, C3, C4.
- Estado clínico del paciente.
- Reacción secundaria o colateral.

El monitoreo de las variables, durante el tratamiento y un año después permitió seguimiento de los niños tratados.

Operacionalización de las variables

VARIABLE	TIPO	Escala	DESCRIPCIÓN
Grupos de edades	Cuantitativa Continua	3-6 años 7-10 años 11-14 años	según la edad
Sexo	Cualitativa Nominal Dicotómica	Femenino Masculino	Según sexo biológico de pertenencia
Tipo de rinitis	Cualitativa Nominal Dicotómica	Intermitente: En primavera y otoño, reactividad al polen. Duración de los síntomas menos de 4 días en la semana o menos de 4 semanas. Persistente: Todo el año, duración de los síntomas 4 días en la semana o durante 4 semanas o más. Persistente Leve. No interfiere	Según la periodicidad de la enfermedad y tipo de alergeno

		<p>con el sueño, las actividades diarias, deportivas y recreativas.</p> <p>Persistente moderada. Interfiere con el sueño, las actividades diarias, deportivas y recreativas.</p> <p>Persistente severa. Incremento de las complicaciones de la enfermedad</p>	
Síntomas presentes	<p>Cualitativa</p> <p>Nominal</p> <p>Politómica</p>	<p>Obstrucción Nasal</p> <p>Rinorrea</p> <p>Prurito</p> <p>Estornudos</p> <p>Anosmia</p> <p>No específicos: Malestar general, Fatiga, irritabilidad por falta de sueño, prurito ocular y lagrimeo</p>	Según el síntoma que manifieste el paciente
Tipos de alergenios sensibilizantes	<p>Cualitativa</p> <p>Nominal</p> <p>Politómica</p>	<p>Ácaros del polvo doméstico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dermatophagoide Siboney • Dermatophagoide Pteronissinus • Blomia Tropicalis <p>-Hongos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alternaria, • Cladosporium • Penicillium, • Aspergílus, 	Según el tipo de alergeno evaluado, en la prueba cutánea inmediata

		<ul style="list-style-type: none"> • Cándida 	
Sensibilidad cutánea aeroalergénica	<p>Cualitativa</p> <p>Nominal</p> <p>Dicotómica</p>	<p>Normal</p> <p>Pápulas < 3mm</p> <p>Histamina > 3mm (Positiva)</p> <p>Control < 3mm (Negativo).</p> <p>Positiva</p> <p>Pápulas > ó = 3 mm</p> <p>Macula Eritematosa >10 mm.</p> <p>Histamina > 3mm (Positiva)</p> <p>Control < 3mm (Negativo)</p>	Según el resultado del Prick Test
Citología Nasal	<p>Cualitativa</p> <p>Nominal</p> <p>Politómica</p>	<p>Neutrófilos</p> <p>Eosinófilos</p> <p>Basófilos</p> <p>Linfocitos</p>	<p>Según el Citograma nasal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ninguna célula • Pequeños • Cúmulos de células. • Grandes cúmulos de Células. <p>Grandes cantidades de células</p>
IgE sérica	<p>Cualitativa</p> <p>Nominal</p> <p>Dicotómica</p>	<p>Normal</p> <p>Elevado</p>	<p>Normal</p> <p>1-5 Años: 60 UI/mL</p> <p>6-9 Años: 90 UI/mL</p> <p>10-15 Años: 200 l/mL</p> <p>Elevado: por encima de esos valores</p>
IgG	<p>Cualitativa</p> <p>ordinal</p>	<p>Normal</p> <p>Disminuida</p> <p>Aumentada</p>	<p>normal: 3.7-14 g/L</p> <p>Disminuida: < 3.7 g/L</p> <p>Aumentada: >14 g/L</p>
IgA	<p>Cualitativa</p>	<p>Normal</p>	<p>Normal: 0.5-2.3g/L</p>

	ordinal	Disminuida Aumentad:	Disminuida: <0.5g/L Aumentada: >2.3g/L
IgM:	Cualitativa ordinal	Normal Disminuida Aumentada	Normal: 0.3-1.7 g/L Disminuida: <0.3g/L Aumentada: >1.7 g/L
C3	Cualitativa ordinal	normal Disminuido Aumentado	normal:0,81-3g/L Disminuido: <0.8g/L Aumentado: >3g/L
C4	Cualitativa ordinal	Normal Disminuido Aumentado	Normal: 0.2-0.4g/L Disminuido: <0,2g/L Aumentado: >4g/L
Conteo de eosinófilos	Cualitativa Nominal Dicotómica	Normal Aumentado	Normal 0.04-0.4x10 ⁹ /L Aumentado: >0.4x10 ⁹ /L
Efectos colaterales	Cualitativa Nominal Dicotómica	Locales: Picor nasal, ligeras molestias digestivas. Sistémicas: Asma moderada y severa, edema laríngeo, urticaria generalizada, angioedema de la lengua, angioedema labial	Según la clasificación de SEAIC [Comité de Inmunoterapia de la Sociedad Española de Alergología e inmunología clínica]
Estado del Paciente	Cualitativa Nominal Dicotómica	Insatisfactorio: imposibilidad para la respiración por la nariz, prurito nasal frecuente o persistente todo el día, estornudos y secreción nasal constante. Satisfactorio: No existe dificultad respiratoria por la nariz; sin prurito nasal o de	Según la evolución clínica del paciente después del tratamiento

		forma ocasional y sin estornudo ni moco nasal.	
--	--	---	--

Métodos de recolección de la información:

Entrevista y observación durante el interrogatorio, examen clínico y la evolución al confeccionar la historia clínica del paciente, documento que constituyó la fuente de la investigación.

Técnicas de procesamiento, análisis, resumen y presentación de la información

De la Estadística Descriptiva:

Se utilizó las medidas de resumen para variables cualitativas y cuantitativas (Número absoluto y por ciento)

Los resultados se exponen en forma de comentarios y tablas de distribuciones de frecuencias.

Aspectos Éticos

Los niños fueron incluidos en la investigación previo consentimiento informado a los padres (Anexo 2).

Control Semántico

IgG: Inmunoglobulina G

IgE: Inmunoglobulina E

IgM: Inmunoglobulina M

IgA: Inmunoglobulina A

C3: Complemento 3

C4: Complemento 4

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.

Tabla 1: Pacientes con Rinitis alérgica, según el grupo de edad y el sexo en el Hospital General Roberto Rodríguez Fernández de Morón desde el 2007 hasta el 2008.

Grupo de Edad	Sexo					
	Masculino		Femenino		Total	
	No	%	No	%	No	%
3-6	6	30	8	40	14	70
7-11	1	5	0	0	1	5
12-14	3	15	2	10	5	25
Total	10	50	10	50	20	100

Fuente. Historia clínica

La tabla 1 muestra la distribución de los pacientes en estudio según grupo de edad y sexo, es importante destacar que a pesar de haber seleccionado la muestra intencionalmente, donde se incorporaron todos los niños con criterios de inclusión que asistieron a las consultas de alergia en el periodo evaluado, se presentó un 50% en ambos sexos. Existió predominio de niños en las edades comprendidas entre los 3 y 6 años, lo que representó el 70 % del total. Resultados similares a los encontrados en el presente estudio, fueron descritos por otros autores (3), planteándose que la RA se presenta con la misma probabilidad en ambos sexos. La mayoría de los pacientes desarrollan los síntomas antes de cumplir los 20 años, siendo la mayor incidencia de la enfermedad en los niños menores de 5 años (3).

Tabla 2: Pacientes según el tipo de Rinitis alérgica

Tipo de Rinitis		No	%
Intermitente		0	0
Persistente	Leve	12	60
	Moderada	8	40
	Severa	0	0

El 100 % de los niños incluidos presentaron rinitis alérgica persistente, según el tiempo de duración de los síntomas y la relación con las estaciones del año, ya que los síntomas se presentaron en cualquier época del año y con una duración de cuatro días en la semana o durante cuatro semanas y/o más. La literatura hace referencia que la rinitis intermitente se presenta en primavera y otoño, menos de cuatro días o menos de cuatro semanas (3).

Tradicionalmente se ha clasificado la rinitis en estacional, perenne y ocupacional. Sin embargo por numerosas razones esta clasificación no es aplicada actualmente, llegándose al consenso de dividirla en dos grandes categorías, intermitente y persistente. Esta clasificación es más práctica para la actividad clínica, la periodicidad de los síntomas y la investigación epidemiológica. Según lo reportado en algunos trabajos la prevalencia de rinitis alérgica varía de 1-10 % en la intermitente y de 1-18 % en la persistente (46). O sea, se presenta con mayor frecuencia de forma persistente.

En cuanto a la severidad de las manifestaciones clínicas se han establecido dos categorías principales de rinitis: leve y moderada/severa (46) de acuerdo con la intensidad de los síntomas, afectación de las actividades diurnas y del sueño, y la solicitud o necesidad de tratamiento. La leve no interfiere con el sueño, las actividades diarias, deportivas y recreativas, al igual que las actividades laborales y escolares; la moderada/severa interfiere con el sueño, con las actividades diarias, deportivas y recreativas e interfiere con las actividades laborales y escolares (59). En este estudio el 60 % de los niños manifestaron la forma persistente Leve y un 40% la forma moderada.

Tabla 3: Pacientes con Rinitis alérgica según la sintomatología presente.

Sintomas presentes	Número de pacientes	% N=20
Obstrucción Nasal	7	35
Rinorrea	10	50
Prurito Nasal	13	65
Estornudos	12	60
Anosmia	0	0
No específicos	5	25

En la tabla 3 se muestra que el 65 % de los pacientes presentó prurito nasal, los estornudos y la rinorrea le siguen en frecuencia, esta triada clínica se manifestaron en mayor proporción en los niños con RA, se corresponde con el cuadro clínico descrito en la literatura como típico del paciente con rinitis (3).

La obstrucción nasal provocada por la rinitis ocasiona alteraciones en el ritmo del sueño, que se traducen por somnolencia diurna y fatiga a lo largo de la jornada, es un síntoma molesto que deteriora la calidad de vida del paciente con rinitis ya que le imposibilita el sueño nocturno y la respiración por la nariz, en este estudio se presentó en el 35 % de los pacientes. Este síntoma es considerado con efectos directos en el sueño y sobre la calidad de vida (47).

Otros trabajos sobre el tema describen varios estados comorbidos que afectan la calidad de vida, la productividad escolar y laboral del paciente con rinitis alérgica dentro de los que se mencionan: incidencia de asma, infecciones de los senos nasales y del oído, conjuntivitis, poliposis nasal, efectos sobre el conocimiento y aprendizaje, efectos sobre el sueño y la calidad de vida y los problemas odontológicos (47). En este estudio no se presentaron estas afecciones en los niños estudiados ni las complicaciones de esta enfermedad (47).

Tabla 4: Sensibilidad cutánea a distintos tipos de alergenios sensibilizante según el Prick Test.

Tipo de alergeno sensibilizante	Sensibilidad cutánea a los aeroalergenios											
	Al inicio						A los 12 meses					
	Normal		Positiva		Total		Normal		Positiva		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Acaro DP			20	100	20	100	12	60	8	40	20	100
Acaro DS	2	10	18	90	20	100	11	55	9	45	20	100
Acaro BT	15	75	5	25	20	100	16	80	4	20	20	100
Alternaria	17	85	3	15	20	100	17	85	3	15	20	100

En la tabla 4 se muestra la sensibilización a los aeroalergenios, evaluada mediante la prueba cutánea inmediata (Prick- Test) se puede observar que existe alta sensibilización a los ácaros del polvo doméstico, de manera puntual se presentó en el 100% sensibilización al Dermatophagoide pteronissinus, en el 90 % al Dermatophagoide Siboney y en el 25 % a la Blomia Tropicalis. En la literatura consultada existe correspondencia con estos resultados, definiéndose los alergenios del polvo doméstico como los más frecuentes en Cuba (43,44). La evaluación de esta respuesta en un segundo momento después de un año con ITSL, se mantuvo positiva en el 40 % de los niños frente al DP, el 45 % al DS y el 20% al BT. Lo que posibilita inferir en este momento una respuesta favorable hiposensibilizante incipiente después de recibir ITSL. La reactividad a los hongos mostró sensibilización en el 15 %de los pacientes a la alternaria y ninguna sensibilización en el resto, lo que coincide con la literatura revisada (29).

Tabla 5: Niveles de IgE al inicio y 1 año después de iniciada la ITSL, según grupos de edades.

Grupo de edad	Valores de IgE			
	Inicio			
	Normal		Elevado	
	No	%	No	%
3-6 años	4	20	4	20
7-10 años	4	20	2	10
11-14 años	1	5	5	25
Total	9	45	11	55
	Al año			
3-6 años	5	25	3	15
7-10 años	6	30	0	
11-14 años	5	25	1	5
Total	16	80	4	20

La tabla 5 muestra al inicio del estudio los valores de IgE total elevados en el 55 % de los niños estudiados. La IgE sérica o total, está presente normalmente en cantidades del orden de los nanogramos por mL, su valor varía con la edad y en personas atópicas el nivel es usualmente 3 a 5 veces mas elevado. Se encuentra aumentada en diferentes condiciones alérgicas, enfermedades virales y parasitarias y en ciertas inmunodeficiencias. Su aumento no es específico de las enfermedades alérgicas y no es un reflejo directo de la cantidad de IgE unida a las células cebadas. (60).

Como sucede con muchas otras pruebas de laboratorio, los valores de IgE solo pueden interpretarse correctamente al relacionarlos con la información clínica pertinente. Algunos autores consideran que tiene valor predictivo limitado, ya que hay pacientes con niveles altos de IgE sin síntomas alérgicos, así como existen

pacientes con problemas alérgicos, clínicamente inequívocos, pero con niveles normales de IgE (61).

Un año después de iniciada la ITSL, los niveles de IgE se normalizaron en 16 pacientes, esta disminución no fue estadísticamente significativa, estos hallazgos coinciden con otros autores que plantean que la IgE total tiene valor como técnica auxiliar pero no es concluyente en el diagnóstico y seguimiento de las enfermedades alérgicas. (62)

Los cambios en la IgE total durante la IT son controversiales, existen trabajos que describen disminución significativa de los niveles, dos años después de aplicar ITSL en el 100 % de los pacientes (63).

Es de valor suponer en este estudio, que el corto periodo que se evalúa, no ha posibilitado realizar el análisis de las variaciones descritas en la IgE sérica durante la IT, ya que como plantea la bibliografía consultada, es al año aproximadamente que comienzan a declinar los niveles de esta inmunoglobulina después del aumento inicial tras iniciar el tratamiento (63).

En el conteo de eosinófilos, los valores obtenidos en los niños al inicio y al año de recibir ITSL fueron normales según la referencia del método. Esto está en correspondencia con lo que plantea la literatura revisada, donde se refiere que la rinitis puede acompañarse de eosinofilia, sin embargo en estos casos está mas confinada a las secreciones nasales (61). Otros autores incluyen a la rinitis dentro de los trastornos alérgicos causantes de eosinófilos en sangre elevados (60,64).

Tabla 6: Tipos de células presentes en la citología nasal de pacientes con rinitis alérgica.

Tipos de células	Citología nasal			
	Al inicio		Al año	
	Nº	%	Nº	%
Linfocitos	20	100	20	100
Neutrófilos	7	35		
Eosinófilos	20	100	20	100

En la tabla 6 se aprecia como al inicio de la investigación en el 100% de los pacientes se observaron eosinófilos y linfocitos en las secreciones nasales, a pesar de no mostrarlo en la tabla se debe especificar que las concentraciones de estas células, cualitativamente evaluadas, mostraron grandes cúmulos de eosinófilos y linfocitos. La presencia de eosinófilos en la secreción nasal es típico de la rinitis alérgica, lo que coincide con la literatura revisada (61). Al año de recibir la ITSL se observó que la concentración de eosinófilos fue menor en todos los niños estudiados, observándose solo algunas células. Por lo que se puede inferir una respuesta incipiente favorable a la ITSL.

Según la bibliografía consultada los linfocitos aumentados, pueden estar en correspondencia a procesos virales asociados, lo que es frecuente en enfermedades alérgicas, por las alteraciones inmunológicas y a nivel de las mucosas, que sufren los pacientes atópicos (65).

En el 35% de los niños se encontraron algunos neutrófilos, lo que se corresponden con procesos infecciosos bacterianos asociados.

En este estudio incluimos el examen de citología nasal mediante el método cualitativo, por no constar en el servicio con un cuenta células.

La respuesta inmune humoral no tuvo cambios importantes, ya que todos los niños tenían valores normales de IgG al inicio del tratamiento y en el periodo evaluado 3 pacientes, presentaron aumentos no significativos, desde el punto de vista estadístico, en los niveles de IgG sérica. La bibliografía consultada sugiere que sólo la inmunoterapia parenteral es capaz de modificar la IgG y la IgG4. .En este

sentido, Malling indica que con la inmunoterapia por vía sublingual no hay variaciones en las tasas de anticuerpos IgG que revelarían la activación de células inmunocompetentes (66). Otros autores en ensayos multicéntricos describen el incremento de la IgG después de un año de tratamiento con ITSL (64).

La imposibilidad de determinar los niveles de subclases de IgG y lo que sería más importante la IgG4 específica, no ha permitido evaluar este marcador inmunológico de respuesta humoral a la ITSL. No obstante en la bibliografía consultada los resultados son contradictorios, ya que pueden no existir cambios inmunológicos o ser muy variables (10).

La IgM y las proteínas del complemento hemolítico C3 y C4 fueron normales en el 100% de los niños estudiados, y no mostraron cambios durante la ITSL. Esto coincide con lo reportado en la literatura consultada ya que los efectos humorales favorecidos por la IT se relacionan con el aumento de la IgG4 y la disminución de la IgE (35), no existen evidencias en la literatura revisada de variaciones en los valores de estas variables después de recibir ITSL.

Tabla 7: Niveles de IgA sérica en niños con rinitis alérgica al inicio y un año después de la ITSL.

IgA Sérica	Inicio		Al año	
	No	%	No	%
Disminuida	6	30	2	10
Normal	14	70	18	90
Aumentada:	0	0	0	0
Total	20	100	20	100

Se muestra en la tabla 7 que 6 pacientes (30%) tenían valores disminuidos de la IgA al inicio del tratamiento. En poblaciones atópicas la deficiencia de IgA tiene una frecuencia de 1:200 en comparación de 1:700 en la población normal. La ausencia de IgA disminuye la cantidad de anticuerpos que compiten con el antígeno (alergenos) que se une a la IgE. Alternativamente los pacientes carentes de IgA absorben con mayor rapidez las proteínas alergénicas, aumentando la formación de anticuerpos IgE (67). Se ha demostrado que las enfermedades alérgicas asociadas al déficit selectivo de IgA son más difíciles de controlar que las no asociadas (68).

A todos los pacientes deficientes de IgA se les administró inmuoestimulación durante el periodo de la ITSL, la evaluación de los niveles de IgA un año después se normalizaron en el 90 % de los casos estudiados.

No se presentaron reacciones colaterales en los niños que recibieron la ITSL, lo que se corresponde con la bibliografía consultada que refiere la seguridad de este tratamiento) en relación a la ITSC (69,70).

Tabla 8: Estado clínico de los pacientes con rinitis alérgica al inicio y un año después de la ITSL.

Estado Clínico	Inicial		Al año	
	No	%	No	%
Satisfactorio	0	0	20	100
Insatisfactorio	20	100	0	0
Total	20	100	20	100

En la Tabla 8 se observa que el estado de los pacientes antes de recibir ITSL era insatisfactorio, en el 100% de los niños se presentaron manifestaciones respiratorias como la imposibilidad para respirar por la nariz, prurito nasal frecuente o persistente todo el día, estornudos y secreción nasal constante, lo que se corresponde con el cuadro clínico de rinitis alérgica referido en la literatura consultada (46).

Se destaca que todos los niños un año después de iniciada la ITSL presentaron mejoría clínica evidente y disminución de la medicación. Varios estudios han corroborado la eficacia de la IT en el tratamiento de las afecciones alérgicas, se ha considerado que por debajo de los 5 años la IT puede ser efectiva y segura en los niños (28).

Como describen varios autores la eficacia de la ITSL se obtiene con el empleo de altas dosis de alérgeno, considerando la técnica de deglución la única eficaz (71) lo que se aplicó en el diseño de este estudio. El corto tiempo no ha posibilitado evaluar otras variables como es la prevención de nuevas sensibilizaciones y el cambio en el curso natural de la enfermedad lo que se lograría, según la bibliografía consultada, en un periodo de tratamiento no menor de tres años (8).

CONCLUSIONES

La ITSL por el método de deglución, administrando dosis altas de alérgeno es factible para ser aplicada en niños de 3 años y mayores, es un tratamiento seguro que no provoca reacciones colaterales durante la aplicación, produciendo efectos clínicos beneficiosos y reducción de la medicación en niños con rinitis alérgica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Prats A, Vilanova JM, Juanola M, Iborra L. Factores Epidemiológicos Clínicos y Socioeconómicos de la enfermedades alérgicas en España. Alergológicas. Madrid: Nilo Industria Gráfica, 1995. p 25.
2. Skoner DP. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. Journal of Allergy and Clinical Immunology July 2001, part 2;108 (1):2S-8S
3. Álvarez Castelló M, García Gómez M, Castro Almarales R , Ronquillo Díaz. Rinitis alérgica y rinosinusitis. Una revisión necesaria. Rev. Cubana Med General Integral; 2007 (1); 1-20.
4. Moller C, Desborg S, Ferdous; HÁ, Halkens, Host S, H Lacobsen L, et al. Pollen immunotherapy reduces. The development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis. J. Allergy Clin Immunology 2002; 10 (9). 251-256.
5. Cuesta Henonz L., Cuesta Herranz C. Inmunoterapia con alérgenos ambientales. Alergol Inmunol Clin 2006; 17 (2): 158-162
6. Chachay César. Inmunoterapia con alérgenos para niños alérgicos. (base de datos en internet). Viviendo sanos /2009/12. (citado el 8 de marzo/2010). Disponible en:
<http://www.noticiahispanoamericana.com/news.php?nid=13932&pag=1>.
7. Wilson DR, Walker SM, Torres-Lima M, Durham S. Comparison between injection and sublingual immunotherapy for hay fever: Diary scores, skin responses and serum antibody. J Allergy Clin Immunol 2002; 10(2):2-109.
8. Documento de opinión de la O.M.S. Inmunoterapia con alérgenos. Vacunas terapéuticas para las enfermedades alérgicas. Madrid; 2000. p 5.
9. Escudero Apesteguía R, Gastemínza. Laserte G. Inmunoterapia en niños. Ped Rev Ext 2007; 37 (354):.325-329

10. Olivé Pérez A. Inmunoterapia Sublingual us inmunoterapia subcutánea. Rev Alergia México 2000;51 (1) .29-35.
11. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:969-74.
12. Valenta R. The recombinant allergen-based concept of component-resolved diagnostics and immunotherapy. Rev Allergy 1999;(29).896-904.
13. Cookson W. The alliance of genes and environment in asthma and allergy. Nature. 2009;402(25 Suppl): B5-B11.
14. Caraballo L. The Influence of Genes on the Etiology of Asthma. ACI International 2009; 11(5):183-189.
15. Moffatt M.F, Codison W. Genetics of Asthma and inflammation: The status. Curr Opinion in Immunology 2009; 1(1):606-609
16. Meyers DA. Genetics of Asthma in AAAAI 55th Annual Meeting. (s.l).Feb26-March3 1999.
17. Toledo R F, Martínez López R, Negro Álvarez J M, Ramírez Hernández M, Mérida Fernández C. Anti-IgE (omalizumab) en el tratamiento de la rinitis ; 2009; 133-139.
18. Egan R.W. Biology of IL-5 and its relevance to allergic disease. Allergy 2006; 51:71-81
19. Leckie M.J. SB 240563, a humanized anti-IL5 monoclonal antibody. Initial single dose safety and activity in patients with asthma. Am J Respir Crit Care Med 1997; 15(5):1828-1834.
20. Haczku A. Anti-CD86 (B7.2) treatment abolishes allergic airway hyperresponsiveness in mice. Am J Resp Crit Care Med 2009; 15(9): 1638-1643

21. Neerven R.J. Requirement of CD28-CD86 costimulation of allergen-specific T cell proliferation and cytokine expression. *Clin Exp Allergy* 2008; 28:808-816.
22. Weg V.B. A monoclonal antibody recognizing very late activation antigen-4 inhibits eosinophil accumulation in vivo. *J Exp Med* 2005; 17(7):561-566.
23. Ebner. Hypoallergenic isoforms variants of Allergens. A new concept for specific Immunotherapy. *ACI International* 2007; 9(3): 69-71
24. Norman PS. Treatment of cat allergy with T-cell reactive peptides. *Am J Resp Crit. Care Med* 2006; 15(4):1623-1628.
25. Ball T. Isolation of an immunodominant IgE-hapten from an epitope expression cDNA library: dissection of the allergic effector reaction. *J Biol Chem* 2004; 26(9): 28323-28.
26. Weg M. IL-10: a potential therapy for allergic inflammation? *Immunol Today*. Akdis C.A. Induction and maintenance of T cell tolerance or anergy in allergic diseases 1997; 18:277-280
27. Abramson MJ. Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma (base de datos en internet). *Cochrane Review*. In. *Cochrane Library*, Issue 3, 2003. Oxford. Update Software.(citado 8 mar 2010). Disponible en <http://www.cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php?lang=es>
28. Wilson DR, Torrez Lima M, Dirham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis (base de datos en internet). *Cochrane Review* In. *Cochrane Library*, Issue 3, 2003. Oxford. Update Software.(citado 27 de abr 2010). Disponible en: <http://www.cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php?lang=es>
29. *Archivos de Alergia e Inmunología Clínica* 2002; 33 (Suppl 2): S43-S50.
30. Dreborg S, Frew A. Standardization of allergenic preparation by in Vitro and in vivo methods In *Allergen standardización and skin test*. Posición Paper EACI. *Allergy* 2005; 48 (Suppl 14): E63-70 .

31. Ministerio de Salud Pública. I taller Nacional de Inmunoterapia en Alergia. Camaguey. Cuba; 2006.
32. Bozzola C M. Inmunoterapia de las enfermedades alérgicas en pediatría. Archivos de Alergia e Inmunología Clínica 2005; 35; (1): 5-10.
33. Wilson DR. Allergy J. Clin Immunol 2006; 1(13):1025-34.
34. Matheu V, Barrios Y. Influencia de la IL-10 en la enfermedad alérgica múrida .Alergol Inmunol Clin 2006; 19: 61-64.
35. Muñoz López F C. Pedemonte Marco Inmunoterapia: mecanismos de acción, indicaciones y beneficios. En Libro Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en Pediatría. (s.n). (s.l); 2009. 127-136.
36. Pajno GB, Morabito L, Barberio G, Parmiani S. Clinical and immunologic effects o long-term sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mites: a double-blind, placebo- controlled study. Allergy 2008; 5(5): 842-9.
37. R. Lleonart F, Muñoz JL, Eseverri A, Martínez-Cañabate A, Tabar I, . Pedemonte C. Inmunoterapia sublingual en niños. Allergol et Immunopathol 2007; 31(4):244-9.
38. Roth-Walter. Allergy Clin Immunol Int – J World Allergy Org 2007; 19:21–26.
39. De la Torre F. Inmunoterapia sublingual con alérgenos: situación actual. Bol Pediatr 2008; 48: 13-20.
40. Lockey RF. ARIA Global guidelines and new forms of allergen immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2008;10(1):497-9.
41. Ministerio de Salud Pública. I taller Nacional de Inmunología . Camaguey. Cuba; 2005.
42. Osguthorpe ID. Evolución de las técnicas actuales en alergia otorrinolaringología. Clín Otorinolaringol Nortem. 2008; 1: 1-1.
43. Gonzalez F, Labrada G, Navarro A, Alvarez B. Sensibilización a

- Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides siboney y Blomia tropicalis en niños de tres consultorios. Rev Cub Med Gen Integr 2007; 2(1):3-4.
44. Alergía a ácaros domésticos:(monografía en Internet).(citado 27 de abr 2010). Disponible en: <http://www.biocen.cu>. Consultado: enero 12.
45. Ingall M, Glaser J, Meltzer R S, Dreyfuss E M. Allergic rhinitis in early infancy: review of the literature and report of a case in a newborn. Pediatrics 35:10(8)2005
46. Meseguer A J, de Espinosa C, Martínez J L, Negro Alvarez J M. Epidemiología de la Rinitis Alérgica. En: Rinitis Alérgica Mecanismos y tratamientos. Barcelona: Gráficas Rotativas Mataró; 2004. p. 25-32.
47. Antelo A M. Rinitis Complicaciones y diagnóstico diferencial; 2009
48. Reznavi B. Reacciones anafilácticas durante inmunoterapia. Immunol Allergy Clin N Am 2007, 27; 295-307.
49. Olaguibel JM, Álvarez Puebla MJ. Efficacy of sublingual allergen vaccination for respiratory allergy in children: conclusions from one meta-analysis. J Invest Allergol Clin Immunol 2005; 1(5):9-16
50. Wilson DR, Torres-Lima M, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. Allergy 2005; 6(10): 4-12.
51. Penagos M, Compalati E, Tarantini F, Baena-Cagnani R, Huerta J, Passalacqua G. Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. Ann Allergy Asthma Immunol 2006; 9(7):141-8.
52. Novembre E, Galli E, Landi F, Caffarelli C, Pifferi M, Gidaro GB et al. The safety of sublingual swallow immunotherapy; an analyses of Publisher studies. Clin exp arrigí 2005;35:565-571)

53. Gidaro GB. The safety of sublingual swallow immunotherapy; an analysis of Publisher studies. Clin exp Allergy 2005; 3(5):565-571.
54. [Inmunoterapia sublingual. Documento de posición de la Organización mundial de alergia](#). World Allergy Organization Journal: 2009; 2 (11): 233-81.
55. Ronald JH, Giclas PC. Diagnostic Immunology Laboratory Manual. New York. Raven Press; 1991; p 105.
56. Suardiaz J, Cruz C, Calena A. Laboratorio Clínico. 9 ed. La Habana: Ciencias Médicas; 2004; p 78-85.
57. Meltzer E O, Schatz M, Zeiger R S. In Middleton. E. Allergy. Principles and practice. Louis: Mosby; 1988; p 1171.
58. Sten D, Backman A, Basomba A, Bousquet J. Pruebas Cutáneas utilizadas en el diagnóstico de la alergia tipo 1. Alergy 2009; 2 (44): 13-60.
59. Arana Muñoz O, Galindo García J A, López García A I, Paz Martínez D. Consenso Mexicano de Actualización en Rinitis Alérgica y su Impacto en el Asma, 2005. ARIA. Revista Alergia México 2005; 52(1):51-64
60. Suardiaz J, Cruz C, Colina A. Laboratorio Clínico. 1 ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2004; p 104.
61. Sepúlveda C. Técnicas inmunológicas: (Monografía en Internet).(citado 27 abr. 2010). Disponible en:
<http://www.med.uchile.cl/otros/draancic/capitulo14.html>:
62. García Gómez M, Sánchez Rodríguez A, Yrarragorri Toledo C, Rodríguez A. Valor de la inmunoterapia específica en el asma. 2009 ; 8 (1):13-16
63. Wilson DR, Torres Lina M, Durhan . SR Inmunoterapia Sublingual para la Rinitis Alérgica (Base de datos en internet). Revisión Cochrane traducida. En. La Biblioteca Cochrane Plus, número 4, 2006, oxford, Update. Software Ltd.(Citado 27 Mar 2010). Disponible en:
<http://www.cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php?lang=es>

64. Fischbach F. A manual of laboratory diagnostic Tests. 4 ed: J.B.Lippincott Company: Philadelphia; 2008; p 77-84.
65. Abbas A. K, Lichtman A. Inmunología celular y molecular. 3ed. Madrid: Interamericana. Mc Graw; 2006; p 25-35.
66. Malling HJ. Sublingual immunotherapy. Clinical Exp Allergy. 2006;26:1228-31
67. Arthur I A, Richard M. Trastornos por inmunodeficiencia de anticuerpos (células B). Barcelona; 2004; p 30-41.
68. Bezrodnik L, Giovanni D, Ginaca A. Evaluación clínica e inmunológica de 90 pacientes con deficiencia selectiva de inmunoglobulina A. Arch argent Pediatr 2008; 10(5): 375-381.
69. Marcucci F, Sensi LG, Caffarelli C, Cavagni G, Bernardini R.
Low-Dose Local Nasal Immunotherapy in Children with Perennial Allergic Rhinitis Due to Dermatophagoides. Allergy 2005; 57(1):23-8..
70. Passalacqua G, Baena-Cagnani CE, Berardi M, Canonica GW. Oral and sublingual Immunotherapy in Pediatric Patients. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2006;3(2):139-46
71. Clavel R. Clinical efficacy of Sublingual – Swallow immunotherapy: A double-blind, placebo-controlled trial with grasses pollen in rhinitis. Allergy 2008;5(3):493-498.

ANEXOS

Anexo 1: ENCUESTA

1-Nombre y Apellidos:

2-Edad:

3-sexo:

4-Antecedentes patológicos personales:

- -Rinitis Alérgica Persistente _____ Intermitente _____
- -Otras enfermedades alérgicas:
- -Cardiopatías Congénitas:
- -Inmunodeficiencias
- -Hipertensión Arterial:
- -Hipertiroidismo
- -Trastornos Psiquiátricos:
- -Enfermedades Neoplásicas:

5-Sí ha recibido tratamientos previos con inmunoestimulantes 1 mes previo.

Sí_____ No_____

6-Síntomas del paciente:

- Obstrucción nasal
- Rinorrea
- Prurito
- Estornudos
- Anosmia

No específicos: malestar general, fatiga, irritabilidad, por falta de sueño, prurito ocular y lagrimeo.

7- Determinación de Alergenos sensibilizantes.

Al inicio_____ Al año_____

- DP
- DS
- BT
- Alternaria
- Penicillium
- Aspergillus
- Cándida

8- Sensibilidad cutánea a aeroalergenos mediante el Prick- Test.

Al inicio _____ Al año _____

9- Citología nasal según el citograma:

Al inicio _____ Al año _____

10-Resultados de IgE total al inicio y al año.

Inicio: normal _____ elevada _____
Al año: normal _____ elevada _____

11-Resultados del conteo global de eosinófilos al inicio y al año.

Inicio: normal _____ elevado _____
Al año: normal _____ elevado _____

12-Resultados de la cuantificación de inmunoglobulinas.

Al inicio: IgG normal _____ aumentada _____ disminuida _____
Al año: IgG normal _____ aumentada _____ disminuida _____
Al inicio: IgM normal _____ aumentada _____ disminuida _____
Al año: IgM normal _____ aumentada _____ disminuida _____
Al inicio: IgA normal _____ aumentada _____ disminuida _____
Al año: IgA normal _____ aumentada _____ disminuida _____

13- Resultados del C3 y C4.

Al inicio: C3 normal _____ aumentado _____ disminuido _____
Al año : C3 normal _____ aumentado _____ disminuido _____
Al inicio: C4 normal _____ aumentado _____ disminuido _____
Al año: C4 normal _____ aumentado _____ disminuido _____

14- Efectos colaterales durante el tratamiento.

Locales: si _____ no _____
Sistémicos: si _____ no _____ cuáles _____

15-Estado del paciente al año.

- Satisfactorio _____ insatisfactorio _____

Anexo 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO

El que suscribe _____

Expone, que con el objetivo de decidir la participación del niño/a en la investigación denominada: Evaluación de los efectos inmunológicos humorales, alérgicos y clínicos de la inmunoterapia sublingual en niños con rinitis alérgica y obtener mi consentimiento, he recibido una amplia explicación por parte de mi médico Dr. (a) _____, quien me ha informado lo siguiente:

Información relevante resumida.

La ITSL es un método terapéutico seguro y eficaz de fácil aplicación, que se usa en niños con rinitis alérgica a los que se les realizan pruebas para evaluar la respuesta alérgica e inmunológica.

Luego de haber recibido la información verbal y escrita, por parte del personal médico, usted está en la libre voluntad de aceptar o no su participación en este estudio.

Consentimiento escrito

He leído y comprendido la información arriba detallada.

He podido hacer preguntas y evaluar las dudas sobre el estudio.

Comprendo que la participación es voluntaria, y que puedo negarme sin tener que dar explicaciones, y sin que ello repercuta en la atención médica.

Y doy la conformidad para que el menor participe en el estudio.

Firmado a los _____ días de _____ del año _____.

Nombre del participante: _____

Nombre del médico: _____

Firma del Tutor

Firma del médico