



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Trabajo de
fin de grado

**Inmunoterapia Sublingual en Pediatría.
Revisión sistemática de la literatura.**

**Inmunoterapia Sublingual en Pediatría.
Revisión sistemática da literatura.**

**Sublingual Immunotherapy in Pediatrics.
Systematic review of the literature.**

Autora: Noelia De Sousa Pérez.

Tutor: Federico Martín Torres.

Cotutor: Carlos García Magán.

Cotutor: Jose Domingo Moure González.

Departamento: Pediatría.

Curso académico: 2020-2021.

Junio 2021

Trabajo de Fin de Grado presentado en la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Santiago de Compostela para la obtención del Grado en Medicina.

RESUMEN

Introducción: la rinitis alérgica (RA) representa un problema de salud a nivel mundial, siendo la enfermedad crónica más frecuente en pediatría. Para tratar de paliar su impacto se emplea la inmunoterapia específica con alérgenos (ITA). Este estudio se centra en el uso de la inmunoterapia sublingual (ITSL) para ácaros del polvo doméstico en niños y adolescentes con RA.

Objetivos: evaluar la eficacia y seguridad de la ITSL para ácaros del polvo doméstico en niños y adolescentes con RA, analizar los efectos de la ITSL sobre diferentes parámetros inmunológicos y sobre la prevención de nuevas sensibilizaciones.

Material y métodos: se ha realizado una búsqueda bibliográfica exhaustiva en diferentes bases de datos científicas, empleando para ello palabras clave y filtros de búsqueda. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se han seleccionado 11 artículos para llevar a cabo esta revisión sistemática.

Resultados: la mayoría de los estudios coinciden en que la ITSL es efectiva, ya que provoca una clara mejoría en los síntomas clínicos y en la calidad de vida, además de inducir un marcado descenso en el uso de medicación de rescate. Por otro lado, se constata como una opción terapéutica segura y bien tolerada debido a que la mayoría de sus efectos adversos fueron locales (prurito lingual, edema bucal o irritación de garganta) de carácter leve-moderado y transitorios. Asimismo, casi la totalidad de los estudios pusieron de manifiesto que la ITSL produce un aumento inicial en los niveles de IgE y un aumento posterior de IgG4, demostrando una modulación del sistema inmune.

Conclusiones: la ITSL es un tratamiento eficaz, seguro y bien tolerado para tratar la RA inducida por ácaros del polvo doméstico en niños y adolescentes. Además, ha demostrado tener un efecto modulador del sistema inmune siendo el único tratamiento capaz de modificar la historia natural de la sensibilización alérgica.

Palabras clave: “inmunoterapia sublingual”, “rinitis alérgica”, “ácaros del polvo doméstico”, “pediatría” y “niño”.

RESUMO

Introdução: a rinite alérgica (RA) representa um problema de saúde a nível mundial, sendo a enfermidade crónica mais frequente em pediatria. Para tratar de mitigar o seu impacto empregase a imunoterapia específica com alérgenos (ITA). Este estudo centra-se no uso da imunoterapia sublingual (SLIT) para os ácaros do po doméstico em nenos e adolescentes com RA.

Obxectivos: avaliar a eficacia e seguridade da SLIT para ácaros do po doméstico en nenos e adolescentes con RA, analizar os efectos da SLIT sobre diferentes parámetros inmunolóxicos e sobre a prevención de novas sensibilizacións.

Material e métodos: realizouse unha exhaustiva busca bibliográfica en diferentes bases de datos científicas, empregando palabras clave e filtros de busca. Despois de aplicar os criterios de inclusión e exclusión, seleccionáronse 11 artigos para realizar esta revisión sistemática.

Resultados: a maioría dos estudos coinciden en que a SLIT é eficaz, xa que provoca unha clara mellora dos síntomas clínicos e da calidade de vida, ademais de inducir unha diminución marcada no uso de medicación de rescate. Por outra banda, confírmase como unha opción terapéutica segura e ben tolerada porque a maioría dos seus efectos adversos foron locais (prurito lingual, edema bucal ou irritación na garganta) de carácter leve-moderado e transitorios. Do mesmo xeito, case todos os estudos demostraron que a SLIT produce un aumento inicial nos niveis de IgE e un aumento posterior en IgG4, demostrando unha modulación do sistema inmune.

Conclusións: a SLIT é un tratamento eficaz, seguro e ben tolerado para tratar a AR inducida por ácaros do po doméstico en nenos e adolescentes. Ademais, demostrouse que ten un efecto modulador sobre o sistema inmune, sendo o único tratamento capaz de modificar a historia natural da sensibilización alérxica.

Palabras clave: "imunoterapia sublingual", "rinite alérxica", "ácaros do po doméstico", "pediatría" e "neno".

ABSTRACT

Introduction: allergic rhinitis (AR) represents a health problem worldwide, being the most frequent chronic disease in pediatrics. Trying to alleviate its impact specific allergen immunotherapy (ITA) is used. This study focuses on the use of sublingual immunotherapy (SLIT) for house dust mites in children and adolescents with RA.

Objective: to evaluate the efficacy and safety of SLIT for house dust mites in children and adolescents with RA, to analyze the effects of SLIT on different immunological parameters and the prevention of new sensitizations.

Material and methods: an exhaustive bibliographic search has been carried out in different scientific databases, using keywords and search filters. After applying the inclusion and exclusion criteria, 11 articles were selected to perform this systematic review.

Results: most studies agree that SLIT is effective, since it causes a clear improvement in clinical symptoms and quality of life, in addition to inducing a marked decrease in the use of rescue medication. On the other hand, it is confirmed as a safe and well-

tolerated therapeutic option because most of its adverse effects were local (tongue itching, mouth edema or throat irritation), mild-moderate, and transitory. Likewise, almost all the studies showed that SLIT produces an initial increase in IgE levels and a subsequent increase in IgG4, thus showing a modulation of the immune system.

Conclusions: SLIT is an effective, safe, and well-tolerated treatment for house dust mites-induced RA in children and adolescents. Furthermore, it has been shown to have a modulating effect on the immune system, being the only treatment capable of modifying the natural history of allergic sensitization.

Key words: “sublingual immunotherapy”, “allergic rhinitis”, “house dust mites”, “pediatric” and “children”.

ABREVIATURAS

ARMS: Puntuación Media de Medicación de Rescate (Average Rescue Medication Score).

BVS: Biblioteca Virtual de Salud.

EA: Evento Adverso.

EVA: Escala Visual Analógica.

HDM: Ácaros del Polvo Doméstico (House Dust Mites).

IgE: Inmunoglobulina E.

IgG4: Inmunoglobulina G4.

INSS: Puntuación de Síntomas Nasales Individuales (Individual Nasal Symptoms Score).

ISS: Puntuación de Síntomas Individuales (Individual Symptoms Score).

ITA: Inmunoterapia Específica con alérgenos.

ITSC: Inmunoterapia Subcutánea.

ITSL: Inmunoterapia Sublingual.

JRQLQ: Cuestionario de Calidad de Vida de la Rinoconjuntivitis Japonesa (Japanese Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire).

MBPT: Pruebas de Provocación Bronquial con Metacolina.

RA: Rinitis Alérgica.

RAM: Reacción Adversa Medicamentosa.

RMCS: Puntuación de Consumo de Medicación (Medication Consumption Score)

TASS: Puntuación Total de Síntomas de Asma (Total Asthma Symptoms Score).

TCRS: Puntuación Total de Rinitis Combinada (Total Combined Rhinitis Score).

TNSS: Puntuación Total de Síntomas Nasales (Total Nasal Symptoms Score).

TMS: Puntuación Total de Medicamentos (Total Medication Score).

TRAE: Efecto Adverso Relacionado con el Tratamiento.

TRSS: Puntuación Total de Síntomas de Rinitis (Total Rhinitis Symptoms Score).

ÍNDICE

Resumen/Abstract.

Abreviaturas.

Índice

1. Introducción.
2. Justificación del estudio.
3. Objetivos del estudio.
4. Material y métodos
 - 4.1 Criterios de inclusión y exclusión.
 - 4.2 Filtros empleados en la búsqueda bibliográfica.
 - 4.3 Sistemática de búsqueda.
5. Resultados.
6. Discusión.
7. Conclusiones.
8. Referencias bibliográficas.

1. INTRODUCCIÓN

La rinitis alérgica (RA) representa un problema de salud a nivel mundial (afecta al 10-40% de la población total) y es la enfermedad crónica más frecuente en pediatría. Su prevalencia en España es del 8.5% en niños de 6-7 años y del 16.3% entre los 13-14 años ¹⁻³.

La RA es una inflamación sintomática de la mucosa nasal que se origina tras una reacción de hipersensibilidad tipo I mediada por inmunoglobulina E (IgE), existe un desequilibrio a favor de los linfocitos Th2 con la consiguiente ausencia o pérdida de tolerancia frente al alérgeno. Se caracteriza por la presencia de uno o más de los siguientes síntomas: estornudos, rinorrea, prurito o congestión.

Existen alérgenos muy variados capaces de provocar RA, entre los que destacan ácaros del polvo doméstico, ácaros de almacenamiento, pólenes, esporas de hongos y animales (perros, gatos o cucarachas). En nuestro entorno, el paradigma de la RA es la inducida por ácaros del polvo; algunos de sus alérgenos más relevantes son *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae*.

La rinitis es una causa importante de morbilidad que afecta a la calidad de vida, produciendo alteraciones del sueño, fatiga, cefalea, alteraciones en la concentración y en el rendimiento escolar. Una gran parte de pacientes con RA tienen afecciones multimórbidas extranasales como asma, dermatitis atópica, rinoconjuntivitis, rinosinusitis u otitis. Su presencia condiciona mayor gravedad y duración de la enfermedad, aumento de las agudizaciones y/o peor control con la farmacoterapia³.

Debido a su alta prevalencia y sus efectos negativos sobre la calidad de vida, es necesario realizar un correcto diagnóstico y tratamiento multidisciplinar de la enfermedad.

El diagnóstico de la RA es fundamentalmente clínico. Se basa en la realización de una correcta anamnesis y exploración física. Es importante reconocer los síntomas que caracterizan a la enfermedad, la edad de aparición, su duración, el patrón temporal, su historia familiar, así como detectar los factores desencadenantes, exacerbaciones y si ceden o no con la medicación. Aparte de esto, pueden ser necesarias pruebas complementarias para confirmar el diagnóstico, como la determinación de IgE sérica total o pruebas de reacción a alérgenos específicos (cutáneas o in vitro)^{1,4}.

Su tratamiento se basa en una estrategia global que se puede dividir en cuatro pilares básicos ^{1,2,4,5}.

- Educación sanitaria del paciente y su familia: resulta fundamental para lograr una correcta adherencia y cumplimiento del tratamiento. Los pacientes pueden beneficiarse de programas de apoyo que incluyan componentes de comunicación, educación y motivación. Estos programas fomentan la participación del sujeto para consensuar el plan terapéutico, ayudan a conocer y

predecir los posibles eventos adversos relacionados con el tratamiento y aumentan los conocimientos que tiene el paciente sobre su enfermedad.

Esto es de suma importancia ya que la falta de adherencia y cumplimiento del tratamiento se traduce en un incremento de visitas a urgencias, hospitalizaciones y morbilidad.

- Medidas de evitación para reducir la carga alérgica: se debe minimizar al máximo la exposición alérgica y en función del alérgeno responsable, las medidas serán diferentes. En alérgicos a ácaros del polvo es importante mantener un ambiente seco, reducir la humedad a <50%, habitaciones sin alfombras, una mínima decoración y/o tener fundas antiácaros para colchones y almohadas. Estas medidas deben mantenerse de forma constante a lo largo del tiempo, por lo que su cumplimiento suele ser malo.

- Farmacoterapia: los corticoides intranasales forman uno de los pilares para tratar la RA ya que mejoran todos los síntomas debido a su acción antiinflamatoria. Los antihistamínicos H1 orales o tópicos son una opción adecuada para los síntomas leves e intermitentes producidos por la liberación de histamina (prurito, rinorrea y estornudos).

Otros fármacos útiles son los descongestionantes intranasales, producen vasoconstricción mejorando la rinorrea y la congestión (nasal y ocular). Sin embargo, su uso está poco recomendado debido a que pueden provocar un efecto rebote de los síntomas o rinitis medicamentosa.

Si la RA cursa con asma pueden emplearse antagonistas de los receptores de leucotrienos (montelukast) como tratamiento de mantenimiento.

Por último, conviene destacar el papel bromuro de ipratropio como tratamiento adyuvante para controlar la rinorrea excesiva que no responde a otros fármacos.

- Inmunoterapia alérgeno-específica (ITA)⁵⁻⁷. consiste en la administración progresiva al paciente de cantidades crecientes del alérgeno al que esté sensibilizado, modulando la respuesta inmune IgE-mediada. La ITA induce la proliferación de linfocitos T reguladores, los cuales suprimen la actividad de los linfocitos Th2 y se produce un reequilibrio entre linfocitos Th2 y no Th2. Con esto, los linfocitos T reguladores disminuyen las citoquinas proinflamatorias de Th2 (IL-4, IL-5 e IL-13), aumentan los productos de Th1 y producen CD4⁺, CD25⁺ y FOXP3.

Asimismo, en la primera fase del mecanismo de acción de la ITA se produce un aumento transitorio de Inmunoglobulina E (IgE), sin que esto implique un incremento de los síntomas, y en una segunda fase se observa un aumento de Inmunoglobulina G4 (IgG4), un anticuerpo bloqueador que impide la activación y la degranulación de las células efectoras.

El mecanismo de acción de la ITA conlleva una disminución en la intensidad y duración de los síntomas, una reducción del uso de otros fármacos y una mejora en la calidad de vida. Es, por tanto, el único tratamiento etiológico capaz de modificar la evolución natural de la sensibilización alérgica e inducir un estado de tolerancia inmune a los alérgenos relevantes clínicamente. Además, previene la progresión hacia el asma y la

aparición de nuevas sensibilizaciones, ya que su efecto se prolonga una vez terminado el tratamiento.

La ITA sólo se puede emplear en enfermedades que presenten un mecanismo alérgico mediado por IgE. Está indicada en la RA que, a pesar del tratamiento farmacológico habitual, no se controla; en casos en los que la farmacoterapia produce efectos secundarios y/o no se logre el adecuado cumplimiento; y en situaciones en las que exista una importante afectación de la calidad de vida.

Sin embargo, su uso también tiene contraindicaciones: asma no controlada, situaciones que contraindiquen el uso de adrenalina, tratamiento antineoplásico, tratamiento con Betabloqueantes, inmunodeficiencias graves, enfermedades autoinmunes graves o escasa colaboración del paciente (enfermedad psiquiátrica, mal cumplimiento...).

Para que la ITA resulte eficaz, hay que determinar con precisión el alérgeno o los alérgenos frente a los que el paciente está sensibilizado y elegir el extracto adecuado.

Existen principalmente dos tipos de ITA para la RA, cuya diferencia radica en la vía de administración: inmunoterapia subcutánea (extracto nativo o modificado) e inmunoterapia sublingual (en gotas o comprimidos).

A pesar de que ambos tipos presentan indicaciones similares, la ITSL está teniendo un éxito creciente en la población pediátrica, debido a su mayor seguridad (puede administrarse en el domicilio) y a su mayor facilidad de cumplimiento (no requiere administración parenteral).

2. JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades alérgicas de la vía aérea suponen un problema importante en la población pediátrica por su elevada prevalencia y su gran interferencia en la calidad de vida de los pacientes y sus familias. La ITA juega un papel fundamental para disminuir dicha prevalencia y morbilidad puesto que es capaz de modificar la historia natural de la enfermedad.

La inmunoterapia por vía subcutánea obliga a administrarse en un centro médico y la situación actual de pandemia por SARS Cov2 ha obligado a limitar la asistencia a centros médicos. Un mayor uso de inmunoterapia sublingual podría limitar esta asistencia ya que la ITSL puede administrarse de forma domiciliaria.

Debido a que la vía sublingual está cobrando fuerza en el tratamiento de la RA, el objeto principal de esta revisión es evaluar la eficacia y potenciales efectos secundarios de la inmunoterapia sublingual (ITSL) para ácaros del polvo doméstico en niños y adolescentes con RA.

3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

- **Objetivo principal:** evaluar la eficacia y seguridad de la ITSL para ácaros del polvo doméstico en niños y adolescentes con RA.
- **Objetivos secundarios:**
 - Conocer los potenciales efectos adversos de la ITSL, su duración y su gravedad.
 - Analizar los efectos de la ITSL sobre diferentes parámetros inmunológicos.
 - Conocer los efectos de la ITSL en la progresión de la RA y en la prevención de nuevas sensibilizaciones.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Para dar respuesta a nuestros objetivos se ha realizado una revisión sistemática de la literatura en las siguientes bases de datos científicas: PubMed, Biblioteca Virtual de Salud (BVS), Biblioteca Cochrane, Medline y Google Scholar.

Para guiar dicha búsqueda, se han utilizado las siguientes palabras clave: “sublingual immunotherapy”, “allergic rhinitis”, “house dust mites”, “pediatric” y “children”.

4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:

- Criterios de inclusión:
 - Estudios sobre ITSL para ácaros del polvo en pacientes con RA.
 - Pacientes de 0 a 18 años.
 - Estudios finalizados.
 - Resumen del estudio disponible.
- Criterios de exclusión:
 - Estudios que incluyan pacientes mayores de 18 años.
 - Estudios en desarrollo.
 - Estudios cuyo texto completo no sea accesible.

4.2 FILTROS EMPLEADOS EN LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA:

- Estudios publicados en español o inglés.
- Estudios publicados en los últimos 10 años.
- Tipos de estudios: ensayos clínicos y estudios observacionales.

4.3 SISTEMÁTICA DE BÚSQUEDA:

En primer lugar, realizamos una búsqueda avanzada en las diferentes bases de datos científicas empleando las palabras clave y los filtros citados con anterioridad. Obtuvimos los datos que se reflejan en la **Tabla 1**.

Bases de datos científicas	Artículos encontrados
PubMed	39
Biblioteca Cochrane	73
BVS	65
TOTAL	177

Tabla 1: búsqueda avanzada en diferentes bases de datos y artículos encontrados.

De los 177 artículos encontrados, tras una lectura crítica de sus resúmenes y aplicando los criterios de inclusión y exclusión descritos anteriormente, nos quedamos con los 31 artículos recogidos en la **Tabla 2**.

Bases de datos científicas	Artículos preseleccionados
PubMed	23
Biblioteca Cochrane	7
BVS	1
TOTAL	31

Tabla 2: artículos seleccionados tras la lectura crítica se sus resúmenes.

Finalmente, tras una lectura completa de los artículos escogidos previamente y, después de descartar aquellos que no cumplen los criterios antes nombrados, seleccionamos los 11 artículos que resultan más representativos para nuestra revisión (**Tabla 3**):

Bases de datos científicas	Artículos seleccionados
PubMed	9
Biblioteca Cochrane	1
BVS	1
TOTAL	11

Tabla 3: artículos seleccionados tras su lectura completa.

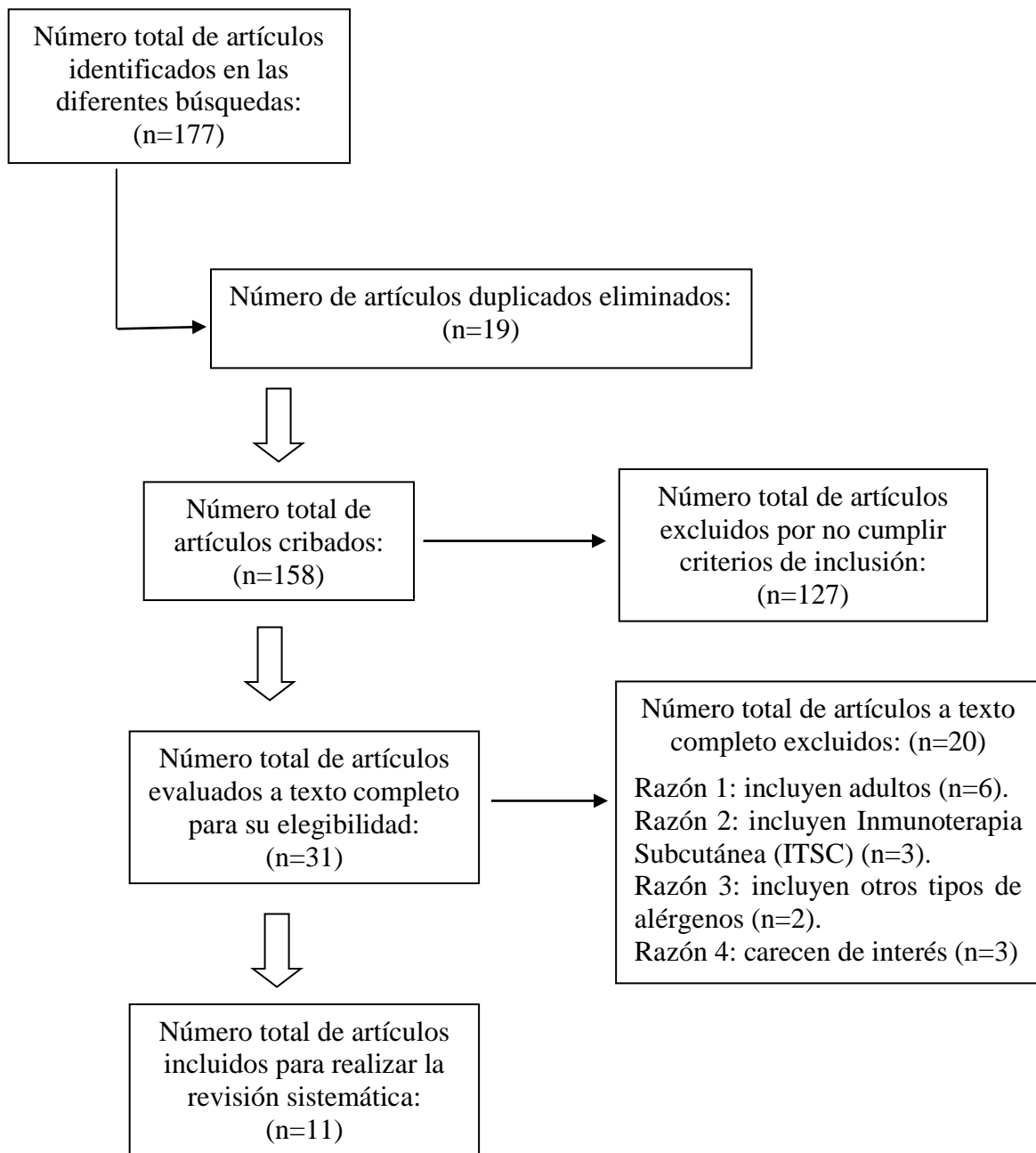


Figura 1: DIAGRAMA DE FLUJO DE LA INFORMACIÓN DE LA SISTEMÁTICA DE BÚSQUEDA SEGÚN PRISMA⁸.

5. RESULTADOS

Okamoto et al⁹ realizaron un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de la ITSL con extractos de alérgenos de ácaros del polvo doméstico (HDM) en 438 pacientes pediátricos (5-16 años) con RA. Tras un período de observación de 2 semanas, se aleatorizaron a los pacientes en 2 grupos (1:1) y recibieron placebo o tabletas de HDM una vez al día durante 52 semanas. El criterio de valoración principal de eficacia en este estudio fue el valor promedio de las puntuaciones diarias totales de síntomas de RA ajustadas para el uso de medicación de rescate (AASS) durante las semanas 48-52 de tratamiento. Dicho valor demostró una reducción significativa en el grupo activo comparado con el grupo placebo a partir de la primera evaluación realizada las semanas 8-10 y se mantuvo durante las 52 semanas que duró el tratamiento. Como criterios de valoración secundarios se emplearon la puntuación media de medicación de rescate (ARMS), las puntuaciones de síntomas individuales (ISS) y las evaluaciones generales de los pacientes. En cuanto a la puntuación media de medicación de rescate, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos. Sin embargo, todos los ISS nasales fueron más bajos en el grupo activo que en el grupo placebo y el porcentaje de pacientes evaluados como “mejorados” fue significativamente mayor en el grupo ITSL (78.8%) frente al placebo (58.3%).

En lo que se refiere a los cambios inmunológicos, en el estudio se ha demostrado que los niveles de IgE específicos frente a los ácaros *D. pteronyssinus* y *D. farinae* fueron más altos en comparación con los valores iniciales en el grupo activo, pero apenas se apreciaron cambios en el grupo placebo. Lo mismo ocurre con los anticuerpos IgG4.

Hablando de seguridad y tolerabilidad, casi todos los pacientes presentaron al menos un evento adverso (EA) durante el estudio. Los EA relacionados con el tratamiento más frecuentes fueron: prurito oral, edema e hinchazón bucal, irritación de garganta y prurito ótico. La mayoría eran de carácter leve o moderado, ocurrieron entre los días 1 y 14, y fueron más frecuentes en el grupo activo (72.6%) que en el grupo placebo (27.4%). Se informaron 8 EA graves: 2 en el grupo placebo (infección del tracto respiratorio superior y fiebre reumática) y 6 en el grupo activo (gastroenteritis, crup laríngeo, infección estreptocócica e infección viral). No se notificó ningún caso de anafilaxia ni de muerte.

Se ha publicado un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que se incluyeron 458 pacientes de entre 5 y 17 años con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de la ITSL para ácaros del polvo doméstico¹⁰. Los sujetos fueron asignados al azar (1:1) a una tableta SQ HDM ITSL diaria o a placebo durante 1 año. Dicha tableta contiene una mezcla 1:1 de los alérgenos *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae*. El criterio de valoración principal de eficacia en este ensayo fue la puntuación total de rinitis combinada (TCRS), que comprende las puntuaciones de los síntomas de RA y el uso de medicación de rescate. El grupo que recibió tratamiento con inmunoterapia demostró una mejoría del 23% con respecto al grupo

placebo. La puntuación de los síntomas de RA se redujo en un 49% desde el inicio del tratamiento en el grupo con ITSL y un 36.4% en el grupo placebo. El resto de los síntomas, uso de medicación y puntuaciones combinadas también mejoraron significativamente en comparación con placebo. Paralelamente los sujetos realizaron el cuestionario JRQLQ (Japanese Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire), consiste en una valoración global de la calidad de vida en pacientes con rinoconjunctivitis. Los resultados muestran una clara mejoría en la evolución global de los pacientes tratados con ITSL comparándolo con el grupo placebo. Todas estas diferencias entre el tratamiento activo y el placebo fueron estadísticamente significativas después de 4 semanas de tratamiento y la disparidad fue en aumento conforme avanzaba el estudio. No se encontraron discrepancias considerables entre sujetos pediátricos y adolescentes en la evaluación de síntomas y de medicación de rescate utilizada.

Por otra parte, se realizó un análisis de los niveles de IgE e IgG4 específicos de HDM. El tratamiento con ITSL provocó un rápido aumento en los niveles de IgE específica e IgG4 específica de *Dermatophagoides farinae* y *Dermatophagoides pteronyssinus* hasta la semana 12 de tratamiento. En las semanas posteriores se apreció un ligero descenso de IgE y un débil aumento de IgG4. En lo que respecta al grupo placebo, no se encontraron cambios llamativos en la respuesta inmunológica.

El perfil de seguridad se evaluó mediante la recopilación de información sobre eventos adversos (EA) y reacciones adversas medicamentosas (RAM). La incidencia de EA fue ligeramente mayor en el grupo ITSL (95.2%) que en el grupo placebo (87.9%). Todos los EA del grupo activo fueron leves o moderados, siendo la mayoría eventos locales en el sitio de aplicación (prurito oral, edema labial, irritación de garganta, estomatitis, urticaria, náusea...). Además, se describieron 2 casos de asma en el grupo ITSL y 2 en el grupo placebo, pero no hubo ningún caso de reacción anafiláctica ni de muerte. Durante el estudio pacientes de ambos grupos han interrumpido el tratamiento debido a EA y a RAM, pese a ello 217 pacientes (94%) del grupo placebo y 209 (92%) del grupo activo completaron el tratamiento.

Lim et al¹¹ llevaron a cabo un estudio de cohorte prospectivo desde 2009 hasta 2011 para determinar los efectos de la ITSL para ácaros del polvo doméstico sobre los parámetros inmunológicos y la hiperreactividad bronquial en pacientes con RA. Para ello, seleccionaron a 221 pacientes de entre 4-15 años y fueron agrupados en 2 grupos: grupo ITSL (n=37) y grupo sin ITSL (n=184). Se cuantificó a nivel sérico en cada sujeto el número total de eosinófilos, el porcentaje de eosinófilos (%) y la IgE total. De todos los resultados, sólo el porcentaje de eosinófilos obtuvo una disminución estadísticamente significativa en el grupo tratado con ITSL. No hubo cambios en el recuento total de eosinófilos ni en la IgE total dentro de cada grupo ni entre ambos grupos. Así mismo, se realizó una prueba de punción cutánea (*prick test*) y se midió el diámetro más grande del habón. Inicialmente, los diámetros de los habones fueron significativamente mayores en el grupo tratado con ITSL que los del conjunto sin ITSL.

Tras los 3 años que duró el estudio, los diámetros continuaron siendo mayores en el grupo ITSL.

Por otra parte, se llevaron a cabo pruebas de provocación bronquial con metacolina (MBPT) en niños >6 años. Se obtuvo una reversión de la hiperreactividad bronquial en 7 sujetos del grupo ITSL y en 13 del grupo sin ITSL, sin significación estadística. Al analizar estos datos junto con otros factores que pueden afectar a la hiperreactividad bronquial, los autores demostraron que una mayor edad y un menor número de alérgenos sensibilizados se relacionaron con este fenómeno de reversión. Es por esto por lo que, el presente estudio, no pudo demostrar el efecto independiente de la ITSL en la conversión negativa de la hiperreactividad bronquial.

Además de valorar los cambios sobre parámetros inmunológicos, en este estudio se ha tratado de demostrar la eficacia de la ITSL. Para ello, emplearon como marcadores la puntuación total de síntomas nasales (TNSS) y la puntuación de medicación diaria necesitada. Ambas revelaron una disminución significativa exclusivamente en el grupo ITSL. En este contexto, la investigación presenta una limitación dado que no se pudo comparar la puntuación de medicación en los 2 grupos debido a que no se encuestaron a los sujetos pertenecientes al grupo sin ITSL.

A su vez, en el estudio no se ha podido demostrar el efecto preventivo de la ITSL para nuevas sensibilizaciones, ni en pacientes monosensibilizados a HDM ni en polisensibilizados a más alérgenos. Se obtuvieron como resultados de nuevas sensibilizaciones los que se exponen en la **tabla 4**:

	Grupo ITSL	Grupo no ITSL
Monosensibilizados a HDM	12	38
Polisensibilizados	4	39

Tabla 4: número de nuevas sensibilizaciones en cada grupo de pacientes.

Para probar la seguridad y tolerabilidad de una tableta de inmunoterapia sublingual para ácaros del polvo doméstico en sujetos pediátricos Maloney et al¹² emprendieron un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. Fueron incluidos 195 pacientes pediátricos (12 a 17 años) y se aleatorizaron 1:1:1 para recibir inmunoterapia sublingual a diferentes dosis (6 SQ-HDM o 12 SQ-HDM) o placebo una vez al día durante 28 días. Utilizaron como unidad de medida SQ-HDM, un medidor de la potencia de la tableta de ITSL (mezcla 1:1 de *Dermatophagoides farinae* y *Dermatophagoides pteronyssinus*) basado en una referencia interna que estandariza los extractos de HDM.

El criterio de valoración principal del estudio fue la proporción de sujetos con EA emergentes del tratamiento. Se obtuvieron como resultados las siguientes proporciones: 43% en el grupo placebo, 54% en el grupo 6 SQ-HDM y 57% en el grupo 12- SQ-HDM. Por consiguiente, no hubo una diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de EA entre los grupos activos de tratamiento y el grupo placebo,

considerándose la inmunoterapia sublingual bien tolerada. Los EA locales descritos con mayor frecuencia fueron edema labial, bucal, palatino o faríngeo, irritación de garganta y prurito oral, lingual u ótico. El criterio de valoración secundario fue la proporción de sujetos que interrumpieron su participación en el ensayo debido a EA. Fueron el 0% en el grupo placebo y el 6,2% en los grupos 6 SQ-HDM y 12- SQ-HDM. Cabe destacar que ninguno de los EA que llevaron a abandonar se evaluaron como graves. Cualquier efecto adverso relacionado directamente con el tratamiento se denominó como TRAE y la proporción de sujetos con TRAE fue del 25% en el grupo placebo, del 45% en el grupo 6 SQ-HDM y del 52% en el grupo 12- SQ-HDM. La mayoría de los TRAE fueron notificados como intensidad leve-moderada (prurito bucal o lingual y edema de labios) y sólo 2 sujetos tuvieron un TRAE clasificado como grave (prurito ocular e irritación de garganta).

El tiempo desde la primera toma de medicación hasta la aparición de los EA locales osciló entre 1 día hasta un máximo de 13 días para el grupo 6 SQ-HDM y hasta 25 días para el grupo 12- SQ-HDM. La duración en minutos de dichos EA locales abarcó de 1 a 43 minutos. En conclusión, la mayoría de los EA locales comienzan en las primeras 2 semanas de tratamiento y normalmente duran menos de 45 minutos, catalogándose como transitorios.

Desde el año 2009 hasta el 2010 se ha desarrollado un estudio prospectivo y aleatorizado con el fin de comparar la eficacia y la seguridad de la ITSL contra los ácaros del polvo doméstico entre niños monosensibilizados a HDM y niños polisensibilizados¹³. Fueron incluidos 112 pacientes pediátricos (4 a 13 años) y posteriormente asignados (1:1) a un grupo monosensibilizado o al grupo polisensibilizado tratados ambos con ITSL durante 52 semanas.

Los autores pidieron a los participantes que registraran todos los síntomas nasales y de asma que padecieran durante el estudio para valorar la calificación total de ambos. La puntuación total de síntomas nasales (TNSS) y la de síntomas de asma (TASS) mejoraron significativamente en ambos grupos a partir de la semana 4 de tratamiento y dicha mejoría se mantuvo durante todo el período de estudio. No hubo diferencias significativas entre el grupo monosensibilizado y el polisensibilizado. Del mismo modo, los sujetos tuvieron que notificar la medicación que requirieron para poder calcular la puntuación total de medicamentos (TMS). Esta sufrió una reducción significativa a partir de la semana 16 en ambos grupos. Por otro lado, se valoró el grado de reacción cutánea inducida por *Dermatophagoides farinae* o por *Dermatophagoides pteronyssinus*, resultando de menor tamaño en ambos grupos al final del estudio y no hubo diferencias relevantes entre los grupos.

En lo que respecta a los EA, ningún sujeto se retiró del estudio ni requirió hospitalización debido a un EA. Se cuantificaron 10 sujetos del grupo monosensibilizado y 7 del grupo polisensibilizado con algún EA, pero todos se aliviaron en el plazo máximo de una semana con o sin medicación.

Con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad de la ITSL en niños con RA inducida por *Dermatophagoides farinae*, en otro estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado y abierto fueron incluidos 264 pacientes pediátricos de entre 3-13 años¹⁴. Los sujetos fueron aleatorizados para recibir ITSL (grupo activo) o no ITSL (grupo de control) durante 12 meses. Tras pedir un registro diario a los participantes (o a sus tutores) de sus síntomas nasales y/o de asma, se valoró la puntuación total de los síntomas de rinitis (TRSS) y de los síntomas de asma (TASS) mensualmente. Tanto el TRSS como el TASS mejoraron significativamente en ambos grupos durante los primeros 7 meses de tratamiento, pero sólo el grupo ITSL obtuvo puntuaciones inferiores y mantenidas durante los 5 meses siguientes. De igual forma se evaluó la puntuación total de consumo de medicación para la RA (RMCS), a pesar de que en ambos grupos se apreció una disminución significativa de la misma, fue en el grupo ITSL donde esta reducción fue mayor y se mantuvo de forma continuada. Adicionalmente, se solicitó a los pacientes que anotaran la gravedad de los síntomas en una escala analógica visual (EVA) y se puso de relieve una clara regresión en el puntaje del grupo tratado con ITSL.

Ningún niño necesitó ingreso hospitalario ni se retiró del estudio a causa de un EA. No se notificaron eventos graves, anafilaxia, ataques agudos de asma ni uso de adrenalina. La mayoría de los EA fueron de carácter leve (agravamiento de la RA, dolor de cabeza, intolerancia gastrointestinal, erupciones locales o prurito ocular), tuvieron lugar en las primeras visitas y se aliviaron en el período máximo de una semana con o sin medicación. Su incidencia fue disminuyendo gradualmente según avanzaba la inmunoterapia, sugiriendo una tolerancia progresiva. En la **tabla 5** se muestra el número de pacientes que manifestaron algún tipo de EA y el recuento total de EA en cada grupo.

	Pacientes que informaron EA	Número de EA
Grupo ITSL	39	54
Grupo control	9	11

Tabla 5: número de pacientes que sufrieron algún EA y recuento total de EA.

En el estudio también se evaluaron la IgE y la IgG4 séricas. Se apreció un aumento significativo de IgG4 en ambos grupos tras el tratamiento, pero más llamativo en el grupo ITSL. En cambio, IgE se mantuvo constante y presentó una débil disminución al finalizar los 12 meses de tratamiento. Paralelamente se observaron nuevas sensibilizaciones en el 3.55% de los niños pertenecientes al grupo ITSL y en el 27.27% de los niños del grupo control, con una diferencia significativa entre ambos grupos. El número de alérgenos positivos sólo disminuyó en el grupo activo (11.35%).

Con el mismo objetivo que buscaba la investigación anterior, Aydogan et al¹⁵ diseñaron un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que se inscribieron 22 pacientes pediátricos (5 a 10 años) con RA persistente monosensibilizados a *Dermatophagoides farinae* y *Dermatophagoides pteronyssinus*. Cuatro pacientes abandonaron durante el período de preinclusión y fueron 18 los que se incluyeron en un

proceso de aleatorización para recibir SLIT (50% *D. farinae* y 50% *D. pteronyssinus*) o placebo durante 12 meses. Los criterios de valoración principal fueron las puntuaciones diarias de síntomas y la medicación empleada para paliar la rinitis y la conjuntivitis. Se constató una reducción de los síntomas de rinoconjuntivitis, pero no se consiguió demostrar una diferencia significativa entre el grupo activo y el grupo placebo. Los parámetros secundarios fueron la reactividad de la piel en las pruebas de punción cutánea, la hiperreactividad bronquial y la provocación nasal con el alérgeno específico. El análisis de la reactividad de la piel puso de manifiesto una disminución significativa del tamaño del habón provocado por *Dermatophagoides pteronyssinus* tras un año de tratamiento con SLIT en contraste con el grupo placebo. Sin embargo, no se apreciaron cambios en el tamaño del habón producido por *Dermatophagoides farinae* en ninguno de los grupos. Tampoco se notificaron nuevas sensibilizaciones. Al principio del estudio no había diferencias llamativas entre ambos grupos para la concentración umbral de provocación nasal alérgeno-específica, sin embargo, al final del período de tratamiento la dosis umbral constató un aumento significativo en el grupo activo.

La hiperreactividad bronquial a metacolina estaba presente al inicio del estudio en el 66% de sujetos del grupo ITSL y en el 20% del grupo placebo. Al finalizar los 12 meses de tratamiento estas cifras variaron a las que se exponen en la **tabla 6**. Como se puede apreciar, la positividad de la prueba de metacolina fue mayor en el grupo placebo al finalizar el período de tratamiento en comparación con el inicio.

	Inicio del estudio	Final del estudio
Grupo ITSL	66%	50%
Grupo placebo	20%	75%

Tabla 6: proporción de sujetos con hiperreactividad bronquial al comienzo y al final del estudio.

En referencia a la seguridad de la inmunoterapia sublingual, no se notificó ningún tipo de EA en el grupo placebo. En cambio, en el grupo activo un paciente informó náuseas y vómitos persistentes que le llevaron a interrumpir el tratamiento.

En definitiva, este estudio pone de manifiesto que la ITSL tiene un efecto modulador positivo sobre la reactividad cutánea, nasal y bronquial, pero no muestra repercusión ni en la incidencia de síntomas de rinitis ni en la puntuación total de medicación empleada en comparación con el grupo placebo.

En otro estudio observacional de cohortes prospectivo¹⁶ se inscribieron 116 niños de entre 5-14 años con RA sensibilizados a HDM con la finalidad de evaluar la eficacia de la ITSL y el cambio que tiene lugar en diferentes biomarcadores (TIM-1, IL-5 e IL-10) tras 6 meses de tratamiento. Para constatar la eficacia de la inmunoterapia se llevó a cabo la determinación de la puntuación de síntomas nasales individuales (INSS), la puntuación total de síntomas nasales (TNSS) y la puntuación de medicación de rescate. Tras 6 meses de tratamiento todas estas puntuaciones disminuyeron de forma significativa comparándolo con los valores iniciales, poniendo de manifiesto que la

ITSL mejora los síntomas nasales de la RA y disminuye el consumo de fármacos. Tras analizar el cambio en las puntuaciones de síntomas y de medicamentos se estableció un sistema de clasificación que combinaba los síntomas con el uso de medicación de rescate para evaluar la mejoría de los sujetos tras 6 meses de tratamiento. Los resultados obtenidos (**tabla 7**) sugieren que la ITSL es, por lo general, eficaz (75.9%) para controlar los síntomas de niños con RA y para disminuir el uso de fármacos.

	Proporción de sujetos
Grupo A (bien controlado)	43.1%
Grupo B (parcialmente controlado)	32.8%
Grupo C (no controlado)	24.1%

Tabla 7: proporción de pacientes que pertenecen a cada grupo.

Por otra parte, 28 participantes se incluyeron específicamente con el fin de evaluar el cambio en diferentes biomarcadores (TIM-1, IL-5 e IL-10) que intervienen en el proceso de sensibilización y de tolerancia inmune. Se aislaron células mononucleares de sangre periférica y se verificó una disminución significativa en los valores iniciales de TIM-1 e IL-5. Por el contrario, IL-10 experimentó un aumento en sus cifras. Dichos cambios fueron más evidentes en el grupo A comparándolo con el grupo C. Estos hallazgos apuntan a que la supresión de TIM-1 tiene la facultad de predecir la eficacia clínica de la ITSL en niños con RA.

También evaluaron la seguridad de la ITSL y observaron que todos los pacientes completaron el período de tratamiento. Del total de sujetos incluidos, 24 notificaron algún EA de carácter leve/moderado (prurito bucal y/o labial, molestias gastrointestinales y prurito o erupción cutánea) y no se reportaron casos de EA potencialmente graves y/o sistémicos.

Con la intención de probar si la ITSL es eficaz y segura en niños alérgicos a los ácaros del polvo se ha llevado a cabo un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo¹⁷. Para cumplir dicho objetivo, 251 pacientes pediátricos de 6 a 18 años fueron reclutados en atención primaria y, posteriormente, asignados al azar para recibir ITSL o placebo durante 2 años. La principal medida de resultado para evaluar la eficacia fue la diferencia en la puntuación media diaria total de síntomas nasales. Tras 2 años, ésta se redujo un 37% en el grupo placebo y un 26% en el grupo activo.

Las medidas de resultado secundarias fueron: proporción de días sin síntomas, proporción de días con medicación de rescate, puntuación media total de síntomas nasales y oculares (en conjunto), puntuación media total de síntomas oculares, calidad de vida y valoración del beneficio del tratamiento por parte de los pacientes tras completar el período de 2 años. Ninguna de las medidas secundarias mostró diferencias significativas entre el placebo y la ITSL. La calidad de vida y la evaluación global por parte de los sujetos no difirieron entre ambos grupos.

Para analizar la seguridad de la ITSL se registró cualquier EA que tuviera lugar. El número de sujetos que informó algún EA fue comparable entre ambos grupos y la mayoría fueron síntomas de carácter local. Cabe destacar que 6 pacientes del grupo activo y 3 del grupo placebo notificaron un EA grave (eccema generalizado, asma, apendicitis o estreñimiento), pero se consideró que ninguno de ellos estaba relacionado con el fármaco a estudio.

En otro trabajo se han seleccionado 59 pacientes al azar para evaluar las respuestas clínicas e inmunológicas tras un período de tratamiento con ITSL de 2 años¹⁸. Una de las variables a tener en cuenta fue la puntuación media de síntomas nasales, oculares y de asma. Tras el período de tratamiento, todos estos síntomas clínicos disminuyeron significativamente. Paralelamente se realizaron pruebas de reacción cutánea específicas de HDM al inicio y después de 2 años observándose que las respuestas cutáneas permanecen constantes a lo largo del tiempo. Los resultados muestran una correlación positiva entre el inicio y el final del período de tratamiento (valores elevados al inicio también son altos después de 2 años y valores bajos, permanecen bajos).

Por otro lado, se llevó a cabo la determinación de diferentes variables proinflamatorias de interés para analizar la respuesta inmunológica (IgE sérica específica frente a *D. pteronyssinus*, proliferación de células T específicas y producción de IL-5, IL-13 e IFN-gamma). Los valores no aumentaron ni disminuyeron significativamente, pero hubo una correlación positiva (resultados comparables) entre los datos del inicio y del final del tratamiento. Los autores comprobaron que los resultados relacionados con las células T reguladoras son contradictorios puesto que se produjo un aumento en las células reguladoras CD4⁺ y CD25⁺. Sin embargo, otros marcadores típicos de las células reguladoras como FOXP3, IL-10 o TGF- β no aumentaron con el paso del tiempo. En definitiva, a pesar de que los síntomas clínicos disminuyen, esta disminución no se correlaciona con un descenso en los parámetros inmunológicos.

Ferrés et al¹⁹ pusieron en marcha un estudio observacional retrospectivo y unicéntrico con el fin de evaluar la eficacia y seguridad de la ITSL a altas dosis para tratar a niños con RA monosensibilizados a ácaros del polvo doméstico. Para dar respuesta a sus preguntas, los investigadores seleccionaron a 78 pacientes de entre 6-18 años y estos fueron sometidos a tratamiento con ITSL (*Dermatophagoides farinae* + *Dermatophagoides pteronyssinus*) durante un periodo medio de 29,4 meses (rango 2-52 meses). La evaluación global de la eficacia se midió a través de una valoración subjetiva de los síntomas mediante una escala analógica visual (EVA) y con la puntuación de consumo de medicación (RMCS). La EVA manifestó una mejoría muy significativa desde el inicio del tratamiento hasta los 6 meses siguientes y dicha mejora se mantuvo durante los 4 años que duró el seguimiento. La proporción de sujetos con rinitis moderada-grave descendió de 78.2% al inicio a 9.3% a los 6 meses. En lo que se refiere al uso de medicamentos (RMCS), también se apreció un descenso en los primeros meses y se sostuvo hasta el final del seguimiento. Al final del estudio el 81.3% de pacientes no consumía ningún fármaco adicional frente al 9% del inicio. En cuanto a la

puntuación global del asma y la puntuación de consumo de medicamentos para la misma (AMCS), no se apreció ninguna mejoría entre los valores iniciales y los finales. No hubo mejoría ni en su gravedad ni en la reducción del consumo de fármacos.

Para determinar la seguridad y tolerancia a la ITSL, se solicitó a los sujetos participantes o a sus tutores un registro de posibles EA. Todos los que se informaron fueron de intensidad leve o moderada y no hubo ningún caso de shock anafiláctico o eventos potencialmente mortales. 18 pacientes notificaron un EA de carácter local (edema lingual, irritación bucal o lingual y pequeñas úlceras linguales), 5 sujetos sufrieron síntomas gastrointestinales (náuseas y/o dolor abdominal) y 1 paciente informó de una reacción sistémica (dolor de cabeza).

Del total de sujetos participantes, 12 abandonaron el estudio por los motivos que se exponen en la **tabla 8**:

Motivo del abandono	Número de sujetos que abandonaron
Falta de eficacia de la ITSL	1
Efecto adverso (EA)	2
Falta de eficacia + EA	2
Pérdida del seguimiento	5
Razones no relacionadas con el estudio	2

Tabla 8: sujetos que abandonaron el estudio y motivo.

Concluyen que la ITSL a dosis altas fue bien tolerada por niños con RA causada por ácaros del polvo doméstico y podría ser un tratamiento eficaz ya que aumentó de forma considerable la evaluación clínica global de la enfermedad y redujo el uso de fármacos de rescate.

Autores	Muestra	Tipo de estudio	Diseño del estudio	Variables a medir	Resultados	Fuente y año
Y. Okamoto et al ⁹ .	438 pacientes (5-16 años).	Multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo.	Pacientes aleatorizados 1:1 a ITSL HDM o placebo una vez al día durante 52 semanas.	<p>Criterio de valoración principal: puntuación promedio ajustada de síntomas (AASS).</p> <p>Criterios secundarios de valoración: puntuación media de medicación de rescate (ARMS), puntuación de síntomas individuales (ISS) o mejoría general.</p> <p>Cambios en los niveles de IgE e IgG4.</p> <p>Eventos adversos (EA).</p>	<p>Reducción significativa y mantenida de AASS en el grupo activo a partir de la primera evaluación.</p> <p>ISS nasales más bajos que al inicio. Porcentaje de pacientes “mejorados” significativamente mayor en el grupo ITSL (78.8%) frente a placebo (58.3%). No diferencias en ARMS entre ambos grupos.</p> <p>IgE e IgG4 aumentaron sus valores sólo en el grupo activo.</p> <p>La mayoría de EA son de carácter leve o moderado.</p>	PubMed (2019)
K.Masuyama et al ¹⁰ .	458 pacientes (5-17 años).	Ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.	Pacientes asignados al azar a una tableta SQ HDM ITSL diaria o a placebo (1:1) durante 1 año	<p>Criterio de valoración principal: puntuación total de rinitis combinada (TCRS).</p> <p>Cuestionario JRQLQ.</p> <p>Cambios en los niveles de IgE e IgG4 específicos de HDM.</p>	<p>TCRS mejoró un 23% en el grupo activo respecto al placebo. Los síntomas de RA se redujeron un 49% en el grupo ITSL y un 36.4% en el grupo placebo.</p> <p>Evidente mejoría en la calidad de vida de los pacientes con ITSL.</p> <p>Los niveles de IgE e IgG4 experimentaron un rápido ascenso hasta la semana 12 de tratamiento.</p>	PubMed (2018)

				Eventos adversos (EA).	Todos los EA fueron leves o moderados.	
J. Hyun Lim et al ¹¹ .	221 pacientes (4-13 años).	Estudio de cohortes prospectivo de 2009 a 2011.	Pacientes agrupados en 2 grupos: grupo SLIT (n=37) y grupo sin SLIT (n=184).	<p>Recuento sérico de eosinófilos, porcentaje de eosinófilos e IgE total.</p> <p>Variación del tamaño del prick test.</p> <p>Prueba de provocación bronquial.</p> <p>Puntuación total de síntomas nasales (TNSS) y de medicación de rescate.</p> <p>Aparición de nuevas sensibilizaciones.</p>	<p>Disminución del % de eosinófilos. No hubo cambios ni en el recuento sérico total de eosinófilos ni en la IgE total.</p> <p>Diámetro de los habones significativamente mayor en el grupo activo.</p> <p>No se apreció mejoría en la hiperreactividad bronquial.</p> <p>Disminución significativa de TNSS y del uso de medicación de exclusivamente en el grupo SLIT.</p> <p>No se vio efecto preventivo de la ITSL para nuevas sensibilizaciones.</p>	PubMed (2017)
J. Maloney et al ¹² .	195 pacientes (12 a 17 años).	Estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo.	Pacientes aleatorizados 1:1:1 para recibir HDM SLIT 6 SQ-HDM, 12 SQ-HDM o placebo una vez al día durante 28	<p>Criterio de valoración principal: proporción de sujetos con EA emergentes del tratamiento (TEAE).</p> <p>Criterio de valoración secundario: proporción de sujetos que interrumpieron el</p>	<p>TEAE: 43% en el grupo placebo, 54% grupo 6 SQ-HDM y 57% grupo 12- SQ-HDM. No diferencia significativa en la incidencia de TEAE entre grupos.</p> <p>Interrumpieron el tratamiento el 0% en el grupo placebo y el 6.2% en ambos grupos activos.</p>	PubMed (2016)

			días.	tratamiento debido a EA. Eventos adversos relacionados con el tratamiento (TRAE) Evolución y gravedad de los EA.	TRAE: 25% en el grupo placebo, 45% en 6 SQ-HDM y 52% en 12-SQ-HDM. La mayoría fueron de intensidad leve-moderada. EA locales en las primeras 2 semanas de tratamiento y duraron menos de 45 minutos. La mayoría leves o moderados.	
P. Li et al ¹³ .	112 pacientes (4-13 años).	Estudio prospectivo y aleatorizado desde 2009 hasta 2010.	Pacientes asignados 1:1 a un grupo monosensibilizado o polisensibilizado tratados ambos con SLIT durante 52 semanas.	Puntuación total de síntomas nasales (TNSS) y puntuación total de síntomas de asma (TASS). Puntuación total de medicamentos (TMS). Variación del <i>prick test</i> . EA en pacientes monosensibilizados y polisensibilizados.	TNSS y TASS mejoraron significativamente en ambos grupos a partir de la semana 4. TMS sufrió una reducción significativa a partir de la semana 16 en ambos grupos. <i>Prick test</i> de menor tamaño en ambos grupos al final del estudio. Los EA en ambos grupos fueron de carácter leve.	PubMed (2014)

<p>J. Shao et al¹⁴.</p>	<p>264 pacientes (3-13 años).</p>	<p>Estudio aleatorizado, multicéntrico, controlado y abierto.</p>	<p>Pacientes aleatorizados para recibir SLIT o no SLIT durante 12 meses.</p>	<p>Puntuación total de los síntomas de rinitis (TRSS) y puntuación total de síntomas de asma (TASS).</p> <p>Puntuación total de consumo de medicación (RMCS).</p> <p>Escala analógica visual de los síntomas (EVA).</p> <p>Recuento de IgE e IgG4 séricas.</p> <p>Eventos adversos (EA)</p>	<p>TRSS y TASS mejoraron significativamente en ambos grupos, pero en el grupo activo la mejoría fue mayor.</p> <p>En el grupo activo la reducción de RMCS fue mayor y se mantuvo en el tiempo.</p> <p>Clara regresión en el puntaje de EVA en el grupo activo.</p> <p>Mayor aumento de IgG4 en el grupo ITSL. IgE no disminuyó.</p> <p>La mayoría de EA fue de carácter leve.</p>	<p>PubMed (2014)</p>
<p>M. Aydogan et al¹⁵.</p>	<p>22 pacientes (5-10 años).</p>	<p>Estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.</p>	<p>Pacientes asignados al azar para recibir SLIT activa o placebo durante 12 meses.</p>	<p>Puntuación diaria de síntomas de rinoconjuntivitis y uso de medicación.</p> <p>Reactividad cutánea, test de provocación nasal e hiperreactividad bronquial.</p> <p>Eventos adversos (EA)</p>	<p>Reducción de los síntomas y del uso de medicación, pero sin diferencias significativas entre ambos grupos.</p> <p>Efecto modulador positivo de la ITSL sobre la reactividad cutánea, nasal y bronquial.</p> <p>Sólo 1 paciente del grupo activo notificó EA.</p>	<p>PubMed (2013)</p>

Z. Lin et al ¹⁶ .	116 pacientes (5-14 años).	Estudio observacional de cohortes prospectivo.	Pacientes sometidos a tratamiento con SLIT durante 6 meses.	<p>Puntuación de síntomas nasales individuales (INSS), puntuaciones totales de síntomas nasales (TNSS) y puntuación de medicación de rescate.</p> <p>Cambio en los biomarcadores TIM-1, IL-5 e IL-10.</p> <p>Incidencia de EA.</p>	<p>Todas las puntuaciones mostraron una reducción significativa al finalizar los 6 meses de tratamiento en comparación con sus valores iniciales.</p> <p>TIM-1 e IL-5 experimentaron un descenso en sus cifras, mientras que IL-10 aumentó sus valores iniciales.</p> <p>24 sujetos notificaron algún EA local de carácter leve/moderado.</p>	PubMed (2013)
De Bot et al ¹⁷ .	251 pacientes (6-18 años).	Ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.	Pacientes asignados al azar para recibir SLIT o placebo durante 2 años.	<p>Diferencia en la puntuación media diaria total de síntomas nasales y oculares.</p> <p>Medidas secundarias: uso de medicación de rescate, días sin síntomas, calidad de vida y evaluación general.</p> <p>Eventos adversos (EA)</p>	<p>La puntuación total de síntomas descendió un 37% en el grupo placebo y un 26% en el activo.</p> <p>Ninguna medida secundaria mostró diferencias significativas entre el placebo y la ITSL. La calidad de vida y la evaluación global no difirieron entre ambos grupos.</p> <p>El número de sujetos que informó algún EA fue comparable entre ambos grupos y la mayoría fueron de carácter local.</p>	PubMed (2011)

H. Moed et al ¹⁸ .	59 pacientes (6-18 años).	Ensayo aleatorizado controlado con placebo.	Pacientes seleccionados al azar del estudio anterior.	<p>Puntuación media de síntomas nasales, oculares y pulmonares.</p> <p>Reacción cutánea.</p> <p>IgE total, proliferación de células T, CD4⁺ y CD25⁺, producción de citocinas específicas y niveles de FOXP3.</p>	<p>Todos los síntomas clínicos disminuyeron significativamente.</p> <p>Respuestas cutáneas constantes a lo largo del tiempo.</p> <p>Aumento en CD4⁺ y CD25⁺. No cambios en el resto de los parámetros inmunológicos.</p>	Cochrane (2013)
J. Ferrés et al ¹⁹ .	78 pacientes (6-18 años).	Estudio retrospectivo, observacional unicéntrico.	Pacientes monosensibilizados a HDM recibieron SLIT durante un periodo medio de 29,4 meses.	<p>Evaluación subjetiva de los síntomas mediante una escala analógica visual (EVA).</p> <p>Puntuación de consumo de medicación (RMCS).</p> <p>Efectos adversos (EA)</p>	<p>La EVA manifestó una mejoría muy significativa desde el inicio hasta el final del seguimiento.</p> <p>Descenso importante en RMCS.</p> <p>EA de intensidad leve o moderada.</p>	BVS (2011)

Tabla 9: Resumen de los resultados de la búsqueda bibliográfica.

6. DISCUSIÓN

Casi la totalidad de los estudios analizados ^{9-11, 13, 14, 16, 18, 19} demuestran la eficacia de la ITSL para tratar la RA poniendo de manifiesto una clara mejoría en los síntomas clínicos y constatando un descenso en el uso de medicación de rescate. Además, diferentes escalas de valoración subjetiva llevadas a cabo en distintos estudios, como la EVA^{14, 19} o el cuestionario JRQLQ¹⁰, demostraron que la inmunoterapia mejora la calidad de vida y la valoración general de la enfermedad que tienen los sujetos afectos.

Los pocos estudios que no han podido demostrar una eficacia significativa de la ITSL presentaban diferentes limitaciones. En el estudio llevado a cabo por Aydogan et al¹⁵ la ITSL no demostró una repercusión ni en la incidencia de síntomas de rinitis ni en la puntuación total de medicación empleada en comparación con el grupo placebo. Posiblemente estos resultados se deben al pequeño número de pacientes incluidos en el estudio (n=22). Asimismo, el ensayo de De Bot et al¹⁷ no mostró diferencias significativas en ninguna de sus medidas de eficacia comparando el grupo activo con el placebo. Esto podría explicarse por el empleo de una dosis acumulada de inmunoterapia relativamente baja en comparación con la empleada en el resto de los estudios.

A pesar de que el efecto de la ITSL teóricamente se prolonga en el tiempo, la mayoría de los estudios incluidos en la revisión ^{9, 13, 14, 16, 19} presentan como limitación un corto período de estudio (2-52 semanas) que pueda corroborar dicho efecto a largo plazo. La duración recomendada en inmunoterapia es de un mínimo de 3 años, por lo que sería necesario contar con un período de seguimiento mayor para poder demostrar la eficacia de ITSL mantenida en el tiempo¹.

Con respecto a la seguridad y tolerabilidad, todos los estudios coinciden en que la gran mayoría de los eventos adversos son de intensidad leve-moderada, ocurren principalmente en el lugar de administración (prurito lingual o bucal, edema bucal, irritación de garganta...), durante los primeros días y, generalmente, son de carácter transitorio (duran pocos minutos).

Las ventajas más relevantes de la ITSL observadas en el artículo de Okamoto et al⁹ son los pocos eventos adversos graves a pesar del gran número de sujetos incluidos en el estudio (n=438). Estos datos van en la misma línea de otros estudios^{10, 14, 16, 19} que en sus datos publicados no identificaron ningún EA grave. Pero, a pesar de que la mayoría de EA registrados no son graves, sí que han condicionado suspender el tratamiento en diferentes estudios ^{10, 12, 15, 19}.

Con todo, se notificaron casos aislados de EA graves o sistémicos. Concretamente, en el estudio de Okamoto et al⁹ se describieron 2 EA graves en el grupo placebo (infección del tracto respiratorio superior y fiebre reumática) y 6 en el grupo tratado con ITSL (gastroenteritis, crup laríngeo, infección estreptocócica e infección viral), pero no se ha podido demostrar que estos EA se relacionen directamente con el tratamiento en cuestión. Paralelamente en el estudio de Maloney et al¹² 2 sujetos tuvieron un EA relacionado con el tratamiento clasificado como grave (prurito ocular e irritación de

garganta). Si bien es cierto que dicho estudio¹² tiene una duración de 28 días, tiempo insuficiente para caracterizar la seguridad de la ITSL a largo plazo.

En ninguno de los estudios que analizaban la seguridad de la ITSL fue necesario el uso de adrenalina debido a que no se reportaron casos de reacción anafiláctica ni ningún EA lo suficientemente grave como para requerir su uso^{9, 12-14, 19}. Además, ningún sujeto precisó ingreso hospitalario a causa del tratamiento ni se notificaron muertes.

Tanto la eficacia como la seguridad demostrada son aplicables a un amplio rango de edad debido a que muchos de los estudios incluyen sujetos desde los 3 años hasta los 18 años. Esto hace posible extender el uso de la ITSL a niños y adolescentes de una forma segura y eficaz^{10, 14, 18, 19}.

Al mismo tiempo, el estudio llevado a cabo por Li et al¹³ demuestra que no existe una diferencia significativa ni en la eficacia, ni en la seguridad de la ITSL contra ácaros del polvo doméstico entre sujetos monosensibilizados y sujetos polisensibilizados. Estos resultados constatan que los pacientes polisensibilizados se pueden beneficiar de la ITSL del mismo modo que lo hacen los pacientes monosensibilizados.

Los trabajos aquí examinados muestran la modificación en el sistema inmunológico que ocasiona la ITSL. La traducción entre cambios en el biomarcador y respuesta clínica no está claramente establecida, aunque se sabe que el incremento de IgG4 alérgeno específica va asociado a un aumento de la tolerancia tras la exposición al alérgeno⁹. A tal fin se han seleccionado específicamente 3 estudios que han cuantificado a nivel sérico el número total de eosinófilos, el porcentaje de eosinófilos y la IgE total. De todos estos parámetros, el único que disminuyó de forma significativa en el grupo tratado con ITSL fue el % de eosinófilos¹¹. Este descenso en el % de eosinófilos podría funcionar como indicador de respuesta a ITSL, si bien no parece que tenga una relevancia clínica suficiente. También se evaluaron los cambios que experimentaron diferentes biomarcadores y se verificó una disminución significativa en los valores iniciales de TIM-1 e IL-5, mientras que IL-10 experimentó un aumento en sus cifras. Estos hallazgos indican que la supresión de TIM-1 podría tener la facultad de predecir la eficacia clínica de la ITSL en niños con RA¹⁶.

Además, se determinaron diferentes variables proinflamatorias para analizar la respuesta inmunológica (IgE sérica, proliferación de células T específicas y producción de IL-5, IL-13 e IFN-gamma) y sus valores no aumentaron ni disminuyeron significativamente¹⁸. Por otra parte, los resultados relacionados con las células T reguladoras son contradictorios puesto que se produjo un aumento en las células reguladoras CD4⁺ y CD25, pero otros marcadores típicos de estas células como Foxp3, IL-10 o TGF- β no aumentaron con el paso del tiempo. Es posible que la falta de respuesta inmunológica pueda explicarse por el pequeño número de pacientes incluidos en el estudio (n=59).

De forma general se demostró un aumento significativo en IgE e IgG4 séricas en los grupos tratados con ITSL comparándolos con placebo^{9, 10}, excepto en el estudio que emprendieron Shao et al (14) donde IgG4 aumentó pero IgE permaneció constante.

Si bien el objeto de esta revisión era otro, en dos de los estudios incluidos se evaluó el efecto de la ITSL sobre la hiperreactividad bronquial, signo guía del asma. Los resultados obtenidos sobre las variaciones en la hiperreactividad bronquial fueron contradictorios. Mientras que en el estudio llevado a cabo por Aydogan et al¹⁵ se observó un efecto modulador positivo de la ITSL sobre la reactividad nasal y bronquial a pesar del pequeño número de sujetos incluidos en el estudio (n=22), en el que participaron Lim et al¹¹ no se apreció mejoría en la hiperreactividad bronquial. Esta ausencia de reversión puede explicarse por una mayor edad de los sujetos que condicionaría un menor número de alérgenos sensibilizados y un mayor diámetro de la vía aérea.

También se encontraron discrepancias en el efecto preventivo de la ITSL para nuevas sensibilizaciones. De forma clásica, se ha relacionado el uso de la inmunoterapia con un descenso en la aparición y progresión de nueva patología alérgica. En el estudio que emprendieron Lim et al¹¹ no se constató dicho efecto preventivo probablemente por los mismos motivos que explican la ausencia de mejoría en la hiperreactividad bronquial, pero en otros trabajos¹⁴ se notificaron nuevas sensibilizaciones en el 3.55% de los niños pertenecientes al grupo ITSL y en el 27.27% de los niños del grupo control, con una diferencia significativa entre ambos grupos.

Harán falta más estudios para esclarecer estos datos sobre los cambios en diferentes parámetros inmunológicos y sobre cómo influye la ITSL en la hiperreactividad bronquial y en la prevención de nuevas sensibilizaciones.

7. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos permiten confirmar que la ITSL es un tratamiento eficaz para tratar la RA ya que demuestra una evidente mejoría en los síntomas clínicos, en la calidad de vida de los pacientes y un claro descenso en el uso de medicación de rescate. Además, la ITSL ha demostrado su efecto sobre diferentes parámetros inmunológicos provocando cambios en los valores de IgE y de IgG4 que indican que produce un efecto modulador del sistema inmune.

Asimismo, la ITSL es segura y ampliamente bien tolerada en un amplio rango de edad ya que la gran mayoría de sus efectos adversos son locales, de carácter leve-moderado y transitorios (duran pocos minutos). La incidencia de reacciones graves y/o sistémicas es prácticamente inexistente y, además, no se notificaron casos de reacciones anafilácticas ni de muertes. Adicionalmente, debido a que la situación actual de pandemia por SARS Cov2 ha limitado la asistencia a centros médicos, el uso de la ITSL puede solventar este problema ya que su administración se realiza de forma domiciliaria.

Sin embargo, existen contradicciones en el efecto preventivo de la ITSL para nuevas sensibilizaciones y en su impacto sobre la hiperreactividad bronquial, siendo necesario realizar más estudios para obtener respuestas.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lucas-Moreno JM, Moreno-Salvador AO, Ortega-Bernal M. G. Patología alérgica de vías respiratorias superiores. *Protoc Diagnósticos y Ter en Pediatría* [Internet]. 2019;2:133–48.
2. Brożek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines—2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):950–8.
3. Mariño-Sánchez F, Valls-Mateus M, De los Santos G, Plaza AM, Cobeta I, Mullol J. Multimorbidities of Pediatric Allergic Rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep* [Internet]. 2019;19(2):1–11.
4. Garc AF, Rom ES. Actualización en otorrinolaringología pediátrica. 2017. 300 p.
5. Edwards TS, Wise SK. Clinical Applications of Sublingual Immunotherapy. *Otolaryngol Clin North Am* [Internet]. 2017;50(6):1121–34.
6. Mesa M, Martínez-cañavate AM, Tortajada-girbés M. Inmunoterapia específica con alérgenos inhalantes en alergia respiratoria. *Protoc Diagnósticos y Ter en Pediatría* [Internet]. 2019;2(1):87–102.
7. Demoly P, Hellings P, Muraro A, Papadopoulos NG, Van Ree R. Global Atlas of Allergy Versión Español. *Atlas Glob Alerg*. 2014;1–388.
8. Urrutia G, Bonfill X. PRISMA_Spanish.pdf [Internet]. Vol. 135, *Medicina Clínica*. 2010. p. 507–11.
9. Okamoto Y, Fujieda S, Okano M, Hida H, Kakudo S, Masuyama K. Efficacy of house dust mite sublingual tablet in the treatment of allergic rhinoconjunctivitis: A randomized trial in a pediatric population. *Pediatr Allergy Immunol* [Internet]. 2019;30(1):66–73.
10. Masuyama K, Okamoto Y, Okamiya K, Azuma R, Fujinami T, Riis B, et al. Efficacy and safety of SQ house dust mite sublingual immunotherapy-tablet in Japanese children. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2018;73(12):2352–63.
11. Lim JH, Kim JY, Han DH, Lee CH, Hong SN, Wee JH, et al. Sublingual immunotherapy (SLIT) for house dust mites does not prevent new allergen sensitization and bronchial hyper-responsiveness in allergic rhinitis children. *PLoS One*. 2017;12(8):1–14.
12. Maloney J, Prenner BM, Bernstein DI, Lu S, Gawchik S, Berman G, et al. Safety of house dust mite sublingual immunotherapy standardized quality tablet in children allergic to house dust mites. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 2016;116(1):59–65.
13. Li P, Li Q, Huang Z, Chen W, Lu Y, Tian M. Efficacy and safety of house dust mite sublingual immunotherapy in monosensitized and polysensitized children with respiratory allergic diseases. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4(10):796–801.

14. Shao J, Cui YX, Zheng YF, Peng HF, Zheng ZL, Chen JY, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy in children aged 3-13 years with allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2014;28(2):131–9.
15. Aydoğan M, Eifan AO, Keles S, Akkoc T, Nursoy MA, Bahceciler NN, et al. Sublingual immunotherapy in children with allergic rhinoconjunctivitis mono-sensitized to house-dust-mites: A double-blind-placebo-controlled randomised trial. *Respir Med [Internet]*. 2013;107(9):1322–9.
16. Lin Z, Zhou L, Luo X, Xia W, Chen D, Xu R, et al. Suppression of TIM-1 predicates clinical efficacy of sublingual immunotherapy for allergic rhinitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol [Internet]*. 2013;77(8):1345–9.
17. De Bot CMA, Moed H, Berger MY, Röder E, Hop WCJ, de Groot H, et al. Sublingual immunotherapy not effective in house dust mite-allergic children in primary care. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23(2):151–9.
18. Moed H, Gerth Van Wijk R, Hendriks RW, Van Der Wouden JC. Evaluation of clinical and immunological responses: A 2-year follow-up study in children with allergic rhinitis due to house dust mite. *Mediators Inflamm*. 2013;2013.
19. Ferrés J, Justicia JL, García MP, Muñoz-Tudurí M, Alvà V. Efficacy of high-dose sublingual immunotherapy in children allergic to house dust mites in real-life clinical practice. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2011;39(3):122–7.