

Eficacia y seguridad de la inmunoterapia sublingual en niños de 6 a 24 meses de edad con rinitis y asma bronquial sensibilizados a los ácaros domésticos

Olimpio Rodríguez Santos¹

1. Especialista de II Grado en Alergología. Máster en Humanidades Médicas y en Educación Superior. Profesor Asistente. Policlínico Universitario Docente Previsora. E-Mail: olimpio49@finlay.cmw.sld.cu.

Resumen

Introducción: Existen evidencias sobre beneficios de la inmunoterapia sublingual (ITSL) en niños menores de 2 años. **Objetivo:** Evaluar la eficacia y seguridad de la ITSL en niños con rinitis alérgica y asma. **Materiales y métodos:** Del registro de pacientes del servicio de Alergología del Policlínico Previsora, de Camagüey se seleccionaron 78 infantes entre 6 y 24 meses de edad con rinitis y asma. 40 de ellos habían recibido ITSL y 38 medidas de prevención. Todos recibieron medicamentos en las crisis. Se aplicaron cuestionarios de calidad de vida modificados en rinitis (RQLQm) y asma (AQLQm). También preguntas sobre consumo de medicamentos y frecuencia de crisis. Se hizo valoración subjetiva a familiares y médico del estado de salud del niño antes y después del tratamiento. Se evaluaron las reacciones locales y sistémicas a la ITSL. **Resultados:** Hubo incremento de la puntuación en RQLQm y AQLQm ($p = 0,046$). El consumo de medicamentos se redujo más en los casos que en los controles ($p = 0,008$). La frecuencia de sintomatología respiratoria disminuyó ($p = 0,031$). Antes del tratamiento la puntuación de la valoración subjetiva fue negativa. Después del tratamiento el 83% de los casos obtuvieron 5 puntos, 17% entre 3 y 4 puntos. En los controles el 54 % obtuvo 5 puntos, 20% entre 3 y 4 puntos y 26 % entre 0 y 2 puntos ($p = 0,041$). Se reportaron 2 reacciones locales ligeras a ITSL. **Conclusiones:** La inmunoterapia sublingual con ácaros, en niños menores de 2 años que padecen rinitis y asma es eficaz y segura.

Palabras claves: inmunoterapia sublingual; calidad de vida; asma; rinitis.

Introducción

En los niños menores de 2 años la inmunoterapia de alergia (ITA) es aplicada en la mayoría de los servicios de Alergología. Sin embargo, en las bases de datos más importantes, no aparecen publicaciones de investigaciones realizadas en estas edades a pesar que desde el punto de vista ético está justificado hacerlo.^{1,2}

En estudios de niños que presentan rinitis alérgica con o sin asma, sensibilizados a los ácaros domésticos se emplea la inmunoterapia sublingual (ITSL) a partir de los 4 años cumplidos.³⁻⁵ Otros autores prefieren incluir pacientes a partir de los 5 años si se trata de ensayos clínicos aleatorios (ECA) doble ciego con placebo, cuando se comparan con ITSL en adultos o se trata de estudios multicéntricos.⁶⁻⁸

Los estudios en menores de esta edad tienen la dificultad de que no se conoce con exactitud la prevalencia de la enfermedad y de la sensibilización debido a las dificultades en el diagnóstico por los cambios propios de los niños. Sin embargo, la prevalencia de sensibilización a los alérgenos de ácaros se incrementa en varios países del mundo, constituyendo un factor de riesgo para el desarrollo del asma.⁹ A esto se añade que hasta el momento resulta difícil controlar el ambiente del hogar para reducir la exposición temprana a esos alérgenos. Es por ello que resulta necesario contar con una alternativa de tratamiento consistente en desarrollar desde los primeros años de vida, la tolerancia a los alérgenos con una vacuna apropiada a la edad.

Con el propósito de encontrar la vacuna adecuada se ha avanzado en la producción industrial de extractos alérgicos. En igual sentido, se han desarrollado las técnicas de alergia molecular diferenciando aquellas moléculas responsables de los síntomas para lograr el manejo apropiado de los pacientes que padecen enfermedades alérgicas.¹⁰ Técnica que aún no está disponible para todos los servicios de Alergología y resulta poco conocida en muchos países.

Sin embargo la producción de extractos alérgicos industriales cubre los mercados y puede ser aplicada por cualquier especialista. Se trata de productos de calidad, purificados y estandarizados con una potencia alérgica determinada en los laboratorios productores de extractos alérgicos como una forma de comparación con los estándares internacionales.

A pesar de que cada laboratorio tiene sus referencias internas (RI), se ha comprobado que la potencia relativa con extractos alérgicos es similar en varias industrias productoras a ciclo completo, lo que proporciona resultados análogos en las pruebas cutáneas y en la ITA.¹¹

No obstante a que los productos disponibles tienen alta calidad, el empleo de los mismos se restringe a niños con edades superiores a 2 años, lo cual interfiere con una estrategia de lograr cambios tempranos en la respuesta inmune frente a los ácaros y lograr mejorar la calidad de vida de estos niños.

Sin embargo, es incuestionable el impacto negativo del Asma bronquial y la Rinoconjuntivitis en la calidad de vida de los niños con incidencia en las dimensiones física, psicológica y social. La cual se va reflejando en la medida que el niño crece y se desarrolla con una marcada afectación en la vida familiar como se aprecia en los controles programados en la Atención Primaria de Salud (APS).

Se ha investigado, en diferentes edades, la calidad de vida en pacientes con Asma y Rinoconjuntivitis con cuestionarios validados en lengua inglesa y sus versiones en español para inmunoterapia alérgica específica. Para este estudio se tuvieron en cuenta las adaptaciones realizadas en tres de estos estudios dirigidos a niños y jóvenes¹²⁻¹⁴. Teniendo en cuenta la corta edad de los mismos, las preguntas se hicieron a los padres utilizando las versiones para encuestador.¹⁶

En Camagüey un estudio en niños de 2 a 5 años, con rinitis y asma, sensibilizados a los ácaros domésticos demuestra que la ITSL es eficaz y segura.¹⁵ Otros estudios en Camagüey Cuba^{17,18} abordan calidad de vida en niños de 6 a 24 meses con asma y rinitis, sensibilizados a los ácaros domésticos demuestran la seguridad y eficacia de ITSL a estas edades.

Razones para generalizar estos resultados a los menores de 2 años teniendo en cuenta que la ITA es el único tratamiento eficaz y seguro^{3,4,6-8, 15-19} que puede modificar el curso natural de la enfermedad mejorando la calidad de vida con impacto en los dominios: limitación de la actividad, síntomas, función emocional y estímulos ambientales.^{13,14, 17, 18}. Por lo que su aplicación en este grupo poblacional está en correspondencia con los resultados de otras investigaciones¹⁷⁻¹⁹ y lo que recomienda la Organización Mundial de Alergia (WAO) por sus siglas en inglés.²⁰

El objetivo del trabajo es comprobar la eficacia y seguridad de la ITSL con extractos de ácaros en niños con edades desde 6 meses cumplidos hasta los 24 meses de edad y su impacto en la calidad de vida.

Material y métodos

Para evaluar la eficacia y seguridad de la ITSL, se revisó el registro de pacientes del servicio de Alergología del policlínico universitario docente de Previsora Camagüey. El universo de estudio fueron 389 individuos derivados desde enero 2011 a octubre 2013. La remisión de estos pacientes se hizo por el equipo básico de salud (EBS) y los menores de 5 años evaluados, además, por el Pediatra del grupo básico de trabajo (GBT) de la APS. Esta característica de trabajo permitió una mejor evaluación diagnóstica y terapéutica de los pacientes.

El estudio fue observacional analítico retrospectivo de casos y controles en rinitis alérgica y asma bronquial diagnosticados por los médicos del EBS, del GBT y confirmado por el especialista en Alergología del área de salud.

Del universo de estudio fue seleccionada una muestra intencionada de 68 niños con el diagnóstico de asma y rinitis de las edades 6 meses a 24 meses cumplidos. Se incluyeron pacientes por listado sistemático, sensibilizados (Prick test positivo) a uno o más de los ácaros *Dermatophagoides pteronysinus*, *Dermatophagoides siboney* y *Blomia tropicalis*.

La prueba fue positiva cuando el habón al alérgeno era ≥ 3 mm, el control positivo de histamina ≥ 3 mm y el control negativo < 3 mm tal como se considera por las organizaciones científicas de Inmunología y Alergia. Los incluidos debían tener registrada una asistencia al servicio de Alergología con una frecuencia de cada 3 meses o menos y por un periodo superior a los 2 años.

Los pacientes que recibieron ITSL (n=34) se consideraron casos y los que no recibieron ITSL fueron los controles. De estos, fueron excluidos n=6 por insuficientes datos quedando como controles n= 28. La asignación a la ITSL se había realizado utilizando tablas de números aleatorios por lo que existió correspondencia entre casos y controles. La exposición a los alérgenos y posibilidad de sensibilización fue perenne en ambos grupos pues se trata de alérgenos del hogar.

La distribución por sexo en los casos fue de n =18 masculinos y n= 16 en los femeninos. En los controles n= 15 masculinos y n= 13 femeninos. Para la edad la moda fue 8 meses en los casos y 11 meses en los controles y la media de 13, 25 meses en los casos y 12,23 meses en los controles.

Para la aplicación de la ITSL se utilizaron extractos de los 3 ácaros a los cuales estaban sensibilizados los pacientes. Se prepararon, por el Centro Nacional de Biopreparados (BIOCEN) de Cuba, liofilizados estandarizados en UB/ml. A partir del frasco de 100 000 UB/ml se hicieron las diluciones mezclando cada extracto de ácaro con un frasco de diluyente. Se rotularon como 20 000 UB/ml. La prueba de Prick test se hizo con una dilución de 10 000 UB/ML para cada uno de los extractos.

En la ITSL se utilizó como frasco 4 los que contenían 20 000 UB/ml. A partir de estos se hicieron diluciones de 4000 UB/ml (frasco, 3), 800 UB/ml (frasco, 2) y 160 UB/ml (frasco, 1). En todos los casos se comenzó por el frasco de 160 UB/ml según resultados del Prick test. Si el paciente estaba sensibilizado a los tres ácaros se extraía 1.5 ml de cada extracto de ácaro y se agregaba 0.5 ml de glicerina para uso en vacunas. Si estaba sensibilizado a dos ácaros se agregaban 4.5 ml a partes iguales de los extractos y se completaban los 5 ml con glicerina. Cuando se trataba de sensibilización a un solo ácaro se tomaban 4.5 ml del extracto más 0.5 ml de glicerina. Este proceder se hacía igual para los frascos 2, 3 y 4 respectivamente.

Se aplicaban 2 gotas sublinguales cada día, al despertarse en la mañana subiendo la concentración hasta terminar el frasco 4 que se dejaba como mantenimiento hasta completar 24 meses de tratamiento.

Los niños considerados controles sólo recibieron medidas de prevención ambiental orientada según resultados del test cutáneo. Recibieron además el tratamiento de sostén indicado por el EBS y el Pediatra consistente en antihistamínicos de primera generación y Ketotifeno. Tratamiento que también recibieron los casos. Para ambos grupos se analizaron otros medicamentos que se indican en los servicios de urgencia como aerosoles y esteroides que se administran por vía oral o parenteral.

En el momento de analizar el resultado del Prick test con los padres, se orientó para toda la muestra reducir al mínimo posible los medicamentos sobre la base del efecto de la ITSL y de las medidas de prevención ambiental.

En ambos grupos se aplicaron preguntas seleccionadas de los cuestionarios de calidad de vida en rinitis (RQLQ) y cuestionario de calidad de vida para asma (AQLQ) de Juniper. Los cambios en las preguntas originales permitieron llevar un registro del cuestionario de calidad de vida para rinitis modificado (RQLQm) y cuestionario de calidad de vida para asma modificado (AQLQm) dirigidos a los padres de los niños con ambos padecimientos.

Fue valorado además el consumo de medicamentos y la frecuencia de las crisis. Se hizo en igual sentido una valoración subjetiva de la eficacia del tratamiento con interrogantes a los padres y al médico.

Los criterios para seleccionar las preguntas en los cuestionarios de calidad de vida fueron los de incluir aquellas que pudieran ser respondidas por los padres del niño o niña según su observación de la enfermedad.

Para los cuestionarios RQLQm y AQLQm se midieron los aspectos que los padres consideraran que afectan la vida diaria del niño. En ambos cuestionarios se valoraron, según la percepción de la madre y/o el padre indicadores de las tres dimensiones generales de calidad de vida (física, psicológica y social).

En el cuestionario RQLQm para la dimensión física, se calcularon los síntomas que produce la rinitis; para la dimensión psicológica las veces que en la última semana las reacciones emocional provocaron contrariedad a los padres.

El cuestionario AQLQm midió la dimensión física, la dimensión psicológica y la dimensión social mediante preguntas que abarcaron cuatro áreas o dominios: limitación de la actividad, síntomas, función emocional y estímulos ambientales. En todos los casos se midieron desde la apreciación de los padres como se hizo con RQLQm.

Se evaluaron además las posibles reacciones locales y sistémicas al Prick test y a la ITSL.

Variables que se analizaron: Fueron seleccionadas, en ambos grupos, las variables numéricas continuas de calidad de vida en un rango de 1 a 7. Para RQLQm se indagó, cuánto tiempo tuvo síntomas durante la semana pasada de: taponamiento nasal, estornudos, secreción nasal, prurito nasal, prurito en boca y garganta, dolor de cabeza, fatiga, prurito en los ojos, secreción acuosa y fotofobia. Problemas prácticos como no poder comer ciertos alimentos, frotarse la nariz, tomar medicamentos, incapaz de acostarse

sin almohada y salir de casa. También se indagó sobre el tiempo que durante la última semana ha tenido inconvenientes debido a estar irritable, ansioso, impaciente, colérico y nervioso.

Para AQLQm: Limitación por el asma durante las últimas dos semanas en actividades de mucho y moderado esfuerzo. Cuánto lo ha limitado el asma en actividades sociales como conversar, jugar con animales domésticos o con niños, visitar amigos o familiares. Cuánto lo ha limitado el asma en dormir. Cuánto malestar físico o emocional ha sentido a causa de la opresión en el pecho. Cuánto tiempo se ha sentido preocupado porque tiene asma y síntomas por exponerse al humo del cigarrillo. Cuánto tiempo ha sentido un silbido, chiflido o pito en el pecho. Cuánto tiempo se ha sentido preocupado por la necesidad de usar medicamentos por el asma. Cuánto tiempo durante las últimas 2 semanas ha tenido síntomas de asma por exponerse al polvo, se ha despertado por la mañana con síntomas de asma, ha tenido miedo de no tener su medicamento para el asma, ha tenido síntomas de asma a causa de la condición del tiempo o de la contaminación del aire. También, cuánto tiempo durante las últimas 2 semanas: lo ha despertado por la noche el asma, ha tenido síntomas que le han evitado salir o limitado sus salidas por la condición del tiempo o de la contaminación del aire, ha tenido síntomas de asma por exponerse a olores o perfumes fuertes, ha tenido miedo de quedarse sin aire o respiración. En igual sentido, cuánto tiempo durante las últimas 2 semanas le ha parecido que tenía que evitar una situación o lugar por los olores o perfumes fuertes, el asma le ha impedido dormir bien, ha tenido la sensación de estar batallando para respirar y cuántas actividades ha dejado de hacer a causa del asma.

Para ambos cuestionarios la calificación final de cada una de las áreas fue expresada como promedio aritmético de las preguntas correspondientes. La puntuación total del cuestionario fue evaluada como el promedio de todas las respuestas.

Se calculó la variable consumo de medicamentos en un rango de 0 al infinito, sumando los puntos de acuerdo a la cantidad y tipo de medicamentos ingeridos en los últimos 14 días. A cada medicamento se le asignó el valor de 1 punto, excepto los esteroides inhalados que se fijó el valor de 2 puntos y para los esteroides orales e inyectados se asignaron 3 puntos. La frecuencia de las crisis de rinitis y asma se calculó en un rango de valores de 0 a 1, dividiendo el número de días con crisis entre 14 días analizados.

El cálculo de la valoración subjetiva por parte de los padres y del médico se hizo en una escala de -5 a 5 donde el -5 era el peor el 0 igual y 5 mejor. Las preguntas a responder por los padres fueron: ¿Cómo valora su estado antes del inicio del tratamiento? Y, ¿Cómo valora su estado actual con respecto al inicio del tratamiento? La pregunta a responder por el médico: ¿Cómo valora el estado actual del paciente con respecto al inicio del tratamiento? Se consideró inicio del tratamiento el día en que se informó a los padres el resultado del Prick test. Día en que comenzó el control ambiental y/o la ITSL. Se sumaron el número de pacientes según los puntos obtenidos en cada grupo y periodo evaluado. Se calculó el porcentaje de respuestas negativas, porcentaje de respuestas entre 0 y 2 puntos, entre 3 y 4 puntos y respuestas de 5 puntos. Todas las variables se midieron en tiempo 0 y a los 12 y 24 meses de investigación. Se tomó el mejor valor expresado a los 12 - 24 meses.

La seguridad se midió según eventos adversos locales y sistémicos. Se calcularon las reacciones locales de la inmunoterapia: prurito oral o lingual, edema, náuseas, epigastralgia.

Las reacciones sistémicas, se anotaron según la clasificación por Grado I, Grado II, Grado III y Grado IV. El cálculo de las reacciones sistémicas se hizo siguiendo el método modificado por la edad según el protocolo de trabajo: Grado I (urticaria localizada, rinitis o asma) reacción que aparece lentamente después de 30 min de administrar ITSL el paciente la tolera y no requiere medicación. Grado II (urticaria generalizada, rinitis o asma), de aparición lenta después de 15 min del tratamiento, requiere medicación. Grado III (angioedema, urticaria generalizada y/o asma), de aparición rápida antes de 15 min después de administrada la vacuna, no cede rápidamente con la medicación indicada. Grado IV (Shock anafiláctico, fundamentalmente bronco espasmo y colapso cardiovascular). Las reacciones locales y sistémicas calculadas se sumaron para hacer el análisis estadístico de seguridad al igual que en las variables de eficacia.

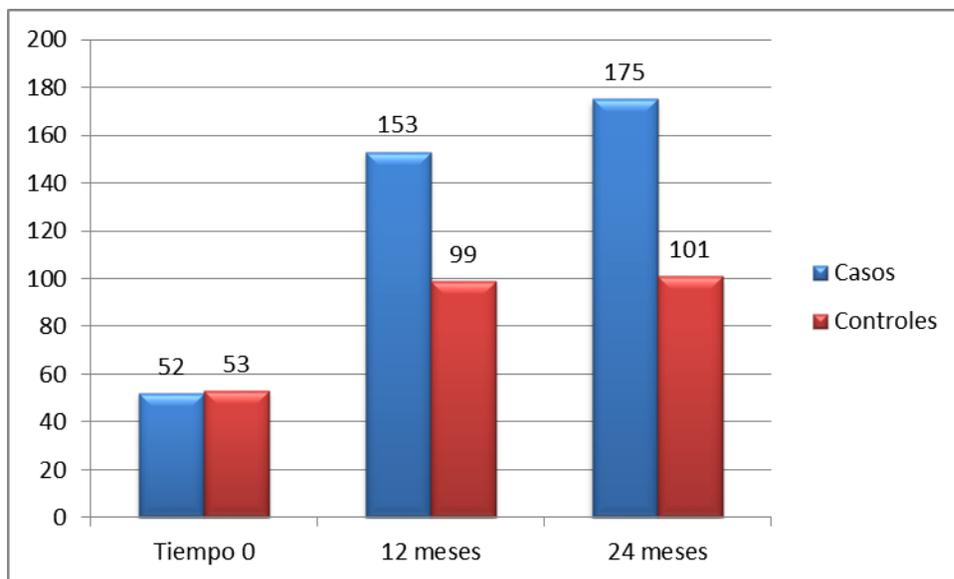
Análisis estadístico: Se aplicó la prueba chi cuadrado para relacionar las variables y valorar la diferencia entre porcentajes. La distribución de la muestra, según tratamiento aplicado, se hizo por inferencia estadística bayesiana con un nivel $\alpha=0.05$.

El procesamiento de los datos se realizó empleando las funciones estadísticas del programa SPSS 11. 5.1 para Windows.

Resultados

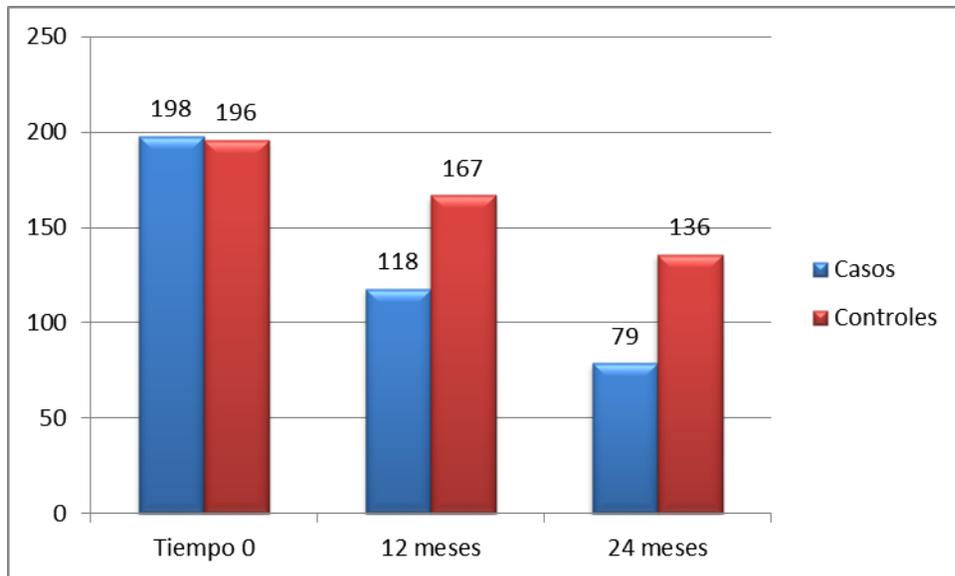
Hubo incremento de la puntuación de los cuestionarios de calidad de vida, significativo en los casos $p = 0,046$ nivel de confianza 95% (Figura, 1).

Figura 1. Puntuación de calidad de vida según cuestionarios RQLQ y AQLQ en grupo de estudio y control. Nivel de confianza: 95,0%, ($p = 0,046$).



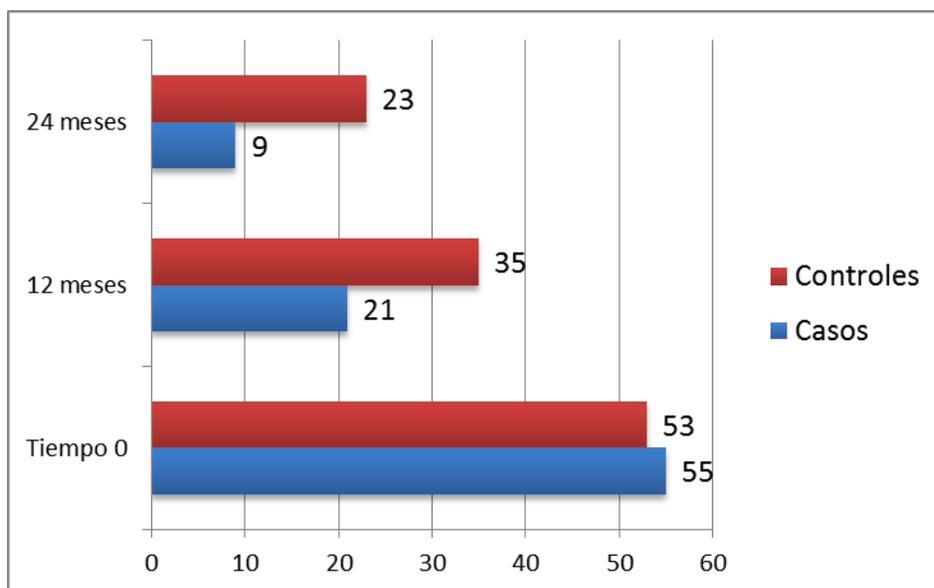
El consumo de medicamentos disminuyó en los casos y en los controles, con mayor descenso en los primeros $p = 0,008$ (Figura, 2).

Figura 2. Distribución de la puntuación según consumo de medicamentos ($p = 0,008$).



La frecuencia de crisis de rinitis alérgica y asma disminuyó en la muestra, con más reducción en el grupo de ITSL ($p = 0,031$) (Figura 3).

Figura 3. Frecuencia, en la muestra, de sintomatología respiratoria ($p = 0,031$).



Para toda la muestra antes del tratamiento la puntuación de la valoración subjetiva fue negativa. Después del tratamiento (Tabla, 1) el 83% de los casos obtuvieron 5 puntos y

el 17% entre 3 y 4 puntos. En los controles el 54 % obtuvo 5 puntos, 20% entre 3 y 4 puntos y 26 % ente 0 y 2 puntos (p=0.041).

Tabla 1. Porcentaje de la valoración subjetiva de padres y médico después del tratamiento.

Puntuación	0 - 2	3 - 4	5
Casos	-	17%	83%
Controles	26 %	20%	54 %

p= 0,041

Las preguntas adaptadas de los cuestionarios de calidad de vida RQLQm y AQLQm mostraron en el estudio, para el cuestionario de rinitis, disminución de síntomas como taponamiento nasal, estornudos, secreción nasal, prurito nasal, goteo postnasal, fatigado/cansado, picazón en los ojos; niño irritable, ansioso, impaciente, colérico y nervioso. Para el cuestionario de asma hubo disminución de la tos, modificación de síntomas por exponerse al polvo, dificultad para inhalar, despertarse por la mañana con síntomas de asma, síntomas por la condición del tiempo o la contaminación del aire, despertarse por la noche a causa del asma, disminución de síntomas por exponerse a olores o perfumes fuertes, disminución en síntomas de asma que le ha impedido dormir bien y en batallar para respirar.

Con relación a la seguridad de la prueba de Prick test y a la ITSL, no hubo reacción adversa a la prueba cutánea. Se reportaron 2 reacciones locales ligeras a ITSL que cedieron espontáneamente.

Discusión

La ITA en niños menores de 2 años, a pesar de que es empleada por los Alergólogos, no está reportada como de elección en edades tempranas de la vida. En Cuba, en los servicios de Alergología se emplea la ITSL en niños muy pequeños donde se ha visto mejoría en todas las variables desde los primeros meses de tratamiento. Igual ocurre en otros países de la región y en Europa y Asia. Un estudio cubano con resultados similares a este aborda el tema, con algunas variables de eficacia y seguridad, pero en

las edades de 2 a 5 años.¹⁵ En relación a esta investigación la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI por sus siglas en inglés), modifica en los niños de edad preescolar (> 2- 5 años) la contraindicación absoluta a contraindicación relativa para la ITA haciendo mención al “estudio realizado en Cuba que incluyó niños de 2-5 años que recibieron ITSL para la alergia a los ácaros del polvo doméstico, sólo se reportaron reacciones adversas locales leves a moderadas”.¹⁶

Otros estudios en Cuba^{17, 18} que abordan calidad de vida en niños de 6 a 24 meses con asma y rinitis sensibilizados a los ácaros domésticos se asemejan a los resultados de esta investigación, lo cual que queda plasmado en pautas de tratamiento con ITA.¹⁹ Estudios realizados en niños de otros países con diferentes cuestionarios reflejan resultados similares con incremento del score de puntos de calidad de vida aunque las edades son mayores.^{12- 14,21}

Para el consumo de medicamentos hubo descenso en la puntuación, siendo mayor en el grupo de casos que en los controles, con diferencias significativas. Un estudio anterior realizado en Camagüey aunque descendió el consumo de medicamentos en ambos grupos, las diferencias no fueron estadísticamente significativas.¹⁵ sin embargo en la misma edad los resultados fueron similares en niños cubanos.^{17,18} La comparación con estudios de otros países es similar en varios trabajos realizados en niños mayores de 4 años.³⁻⁵ También los resultados fueron similares a un meta análisis de asma y un estudio de rinitis.^{17, 18}

La metodología utilizada en el trabajo armoniza, en buena medida, con los resultados de los ensayos clínicos controlados de ITSL. Los datos pueden ser interpretados de forma homogénea a como recomienda esta monografía de la WAO.²⁰

Con relación a los síntomas de rinitis y asma descendió el score de puntos en el grupo de casos con relación al grupo control. En las investigaciones anteriores realizadas en niños camagüeyanos los resultados fueron similares.^{15, 17,18} Lo que también concuerda con investigaciones que asocian la inmunoterapia con ácaros a síntomas, en niños, de rinitis y asma y se demuestra que este tratamiento modifica el sistema inmunitario de estos pacientes logrando tolerancia al contacto con los alérgenos.^{7, 16, 19}

Los eventos adversos identificados en el estudio coinciden con los reportes nacionales, (15, 17, 18) e internacionales actuales en relación a la seguridad de la inmunoterapia sublingual con extractos de ácaros en rinitis alérgica y asma.^{6, 21, 22-24}

Con los resultados obtenidos en este estudio y las evidencias aportadas se concluye que la ITSL con vacunas BIOCEN de extractos de ácaros es eficaz y segura en la rinitis alérgica y en el asma bronquial en niños desde los 6 meses hasta los 24 meses de vida.

Referencias bibliográficas

1. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. ARBOR Ciencia, Pensamiento y Cultura CLXXXIV 730 marzo-abril (2008) 349-352.
2. Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos. Programa Regional de Bioética OPS/OMS. Disponible en: <http://www.bioetica.ops-oms.org/> (Consultado en línea: 15 de Noviembre de 2013)
3. 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
4. Trebuchon F, Lhéritier-Barrand M, David M, Demoly P. Characteristics and management of sublingual allergen immunotherapy in children with allergic rhinitis and asthma induced by house dust mite allergens. *Clin Transl Allergy* 2014; 4:15
5. de Bot CM, Moed H, Berger MY, Röder E, Hop WC, de Groot H, de Jongste JC, et al. Sublingual immunotherapy not effective in house dust mite-allergic children in primary care. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23(2):150-8
6. Corzo JL, Carrillo T, Pedemonte C, Plaza Martín AM, Martín Hurtado S, Dige E, Calderon MA. Tolerability during double-blind randomized phase I trials with the house dust mite allergy immunotherapy tablet in adults and children. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014; 24(3):154-61
7. Luo R, Liu W, Wang J, Chen Y, Sun C, Zhou L, Li Y, et al. Role of BAFF in pediatric patients with allergic rhinitis during sublingual immunotherapy. *Eur J Pediatr* 2014;173(8):1033-40

8. Aydogan M, Eifan AO, Keles S, Akkoc T, Nursoy MA, Bahceciler NN, Barlan IB. Sublingual immunotherapy in children with allergic rhinoconjunctivitis mono-sensitized to house-dust-mites: a double-blind-placebo-controlled randomised trial. *Respir Med* 2013;107(9):1322-9
9. Dalkan C, Galip N, Tekguc H, Cobanoglu N, Bahceciler N. High prevalence of allergy in North Cypriot children. *Paediatr Int Child Health* 2014; 34(1):37-42
10. Frati F, Cecchi L, Scala E, Ridolo E, Dell'Albani I, Makrì E, Pajno G, et al. New product development with the innovative biomolecular sublingual immunotherapy formulations for the management of allergic rhinitis. *Biologics* 2014; 8:221-6
11. Rodríguez SO, Labrada A, Célio R, Aboukhair F, Meli VR, Barata HJ, Cruz SM, Cruz MM. Comparación de la potencia de extractos alérgicos de ácaros en pacientes con asma y rinitis alérgica. *VacciMonitor* 2012; 21(1):25-29
12. Juniper EF, Svensson K, Mork AC, Stahl E. Modification of the asthma quality of life questionnaire (standardised) for patients 12 years and older. *Health Qual Life Outcomes* 2005; 3:58
13. Chen H, Cisternas MG, Katz PP, Omachi TA, Trupin L, Yelin EH, Balmes JR, et al. Evaluating quality of life in patients with asthma and rhinitis: English adaptation of the rhinasthma questionnaire. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 106(2): 110-118.
14. Nascimento Silva, MG, Naspitz, C.k, Solé, D. Evaluation of quality of life in children and teenagers with allergic rhinitis: adaptation and validation of the Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ). *Allergol Immunopathol (Madr)* 2001; 29(4): 111-118.
15. Rodríguez SO. Inmunoterapia sublingual en rinitis alérgica y asma en niños de dos a cinco años sensibilizados con ácaros. *Rev Alerg Mex* 2008; 55(2):71-75.
16. Pitsios C, Demoly P, Bil_o MB, Gerth van Wijk R, Pfaar O, Sturm GJ, Rodriguez del Rio P, Tsoumani M, Gawlik R, Paraskevopoulos G, Rueff F, Valovirta E, Papadopoulos NG, Calder_on MA. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy* 2015; 70: 897–909.

17. Rodríguez SO, Reyes AM. Eficacia y seguridad de la inmunoterapia sublingual en niños de 6 a 24 meses de edad con rinitis y asma bronquial sensibilizados a los ácaros domésticos. *VacciMonitor* 2015; 24(2):86-92.
18. Rodríguez SO. Diagnóstico y tratamiento de enfermedades alérgicas. Manejo flexible en la consulta. Madrid, Editorial Académica Española, 2015: 56-69.
19. Rodríguez SO. Inmunoterapia de las enfermedades alérgicas. Manual para consultorios. Madrid, Editorial Académica Española, 2016: 180, 226.
20. Passalacqua G. Recommendations for appropriate sublingual immunotherapy clinical trials. *World Allergy Organization Journal* 2014; 7:21.
21. Eifan AO, Calderon MA, Durham SR. Allergen immunotherapy for house dust mite: clinical efficacy and immunological mechanisms in allergic rhinitis and asthma. *Expert Opin Biol Ther* 2013; 13(11):1543-56.
22. Tao L, Shi B, Shi G, Wan H. Efficacy of sublingual immunotherapy for allergic asthma: retrospective meta-analysis of randomized, double-blind and placebo-controlled trials. *Clin Respir J* 2014; 8(2):192-205.
23. Lin Z, Zhou L, Luo X, Xia W, Chen D, Xu R, Wang J, et al. Suppression of TIM-1 predicates clinical efficacy of sublingual immunotherapy for allergic rhinitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013;77(8):1345-9.
24. Calderon MA, Casale TB, Nelson HS, Demoly P. An evidence-based analysis of house dust mite allergen immunotherapy: a call for more rigorous clinical studies. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(6):1322-36.