

En niños alérgicos con asma o rinitis, ¿es útil la inmunoterapia?

Á. Gimeno Díaz de Atauri^a, MP. González Rodríguez^b

^aPediatra. Hospital Puerta de Hierro. Majadahonda, Madrid. España.

^bPediatra. CS Barrio del Pilar. Madrid. España.

Fecha de publicación en Internet: 23 de septiembre de 2011

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: en niños y adolescentes con rinoconjuntivitis alérgica, la inmunoterapia no ha mostrado beneficio para disminuir los síntomas o la utilización de medicación.

En el asma alérgica la inmunoterapia subcutánea parece reducir los síntomas y el uso de medicación, pero la evidencia es limitada en cuanto a la magnitud del efecto. Además, no está exenta de efectos secundarios. La inmunoterapia sublingual en dosis altas produce mejoría sintomática y disminuye el uso de medicación en niños con asma y alergia a polen de gramíneas.

Comentario de los revisores: la prevalencia de las enfermedades alérgicas está aumentando, generando importante morbilidad. El tratamiento con inmunoterapia no ha demostrado su eficacia, ya que produce mejorías estadísticamente significativas pero clínicamente poco importantes y con riesgo de efectos secundarios. Por ello no debe generalizarse su uso, reservándolo solo para casos concretos evaluados detenidamente.

Palabras clave: Asma. Rinitis. Inmunoterapia de desensibilización. Alergia.

In allergic children with asthma or rhinitis, is immunotherapy useful?

Abstract

Authors' conclusions: There is at present insufficient evidence that immunotherapy in any administration form has a positive effect on symptoms and/or medication use in children and adolescents with allergic rhino conjunctivitis.

In allergic asthma, the subcutaneous immunotherapy appears to reduce symptoms and use of medication but the evidence is limited concerning the size of benefit. It is not free of side effects. High dose sublingual immunotherapy produces symptomatic improvement and decreases the medication use in children with asthma and allergies to grass pollen.

Reviewers' commentary: The prevalence of allergic diseases is increasing, and its burden is substantial. The efficacy of the treatment with allergen-specific immunotherapy has not

Álvaro Gimeno Díaz de Atauri, agimenodatauri@gmail.com

Este artículo se publica simultáneamente con la revista electrónica *Evidencias en Pediatría* (www.evidenciasenpediatria.es)

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

been demonstrated; although the improvement has statistical significance, the clinical relevance is poor, with an increased risk of adverse reactions. Due to that, the use of immunotherapy should not be generalised, reserving it for cases thoroughly evaluated.

Key words: Asthma. Rhinitis. Desensitization, immunologic. Allergy.

Escenario clínico

Acude a nuestra consulta un padre con sus dos hijas de seis y ocho años. La mayor presenta estornudos, picor de ojos y congestión nasal entre abril y junio desde los cinco años. La hermana pequeña tiene los mismos síntomas, pero además tiene tos con el ejercicio y por las noches dos veces a la semana. Les han diagnosticado alergia a pólenes (arizónicas, gramíneas, olivo y fresno) y les han recomendado inmunoterapia. El padre pregunta por nuestra opinión sobre este tratamiento.

Preguntas clínicas

1. En niños con rinoconjuntivitis alérgica (RCA), ¿la inmunoterapia (IT) disminuye los síntomas o la utilización de medicación?
2. En niños con asma alérgica, ¿la IT disminuye los síntomas o la utilización de medicación?
3. En niños con rinitis o asma, ¿la IT es eficaz a largo plazo para disminuir los síntomas y/o prevenir la evolución a asma?

Búsqueda bibliográfica

Se realiza la búsqueda el 1 de abril de 2011 utilizando los términos de búsqueda "Immunotherapy", "allergens/administration and dosage", "asthma", "desensitization, immunologic", "rhinitis, allergic, seasonal":

1. Metabuscador Tripdatabase (www.tripdatabase.com/).
2. Biblioteca Cochrane (www.update-software.com/Clibplus/ClibPlus.asp).
3. Base de datos MEDLINE (PubMed) (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed).
4. Revista secundaria: *Evidencias en Pediatría* (www.evidenciasenpediatria.es/).

Se seleccionaron tres artículos¹⁻³:

- Röder E, Berger MY, de Groot H, van Wijk RG. Immunotherapy in children and adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008;19:197-2071.
- Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2010, Issue 8. Art. No.: CD001186. DOI:

10.1002/14651858.CD001186.pu
b22.

- Stelmach I, Kaczmarek-Woźniak J, Majak P, Olszowiec-Chlebna M, Jerzynska J. Efficacy and safety of high-doses sublingual immunotherapy in ultra-rush scheme in children allergic to grass pollen. Clin Exp Allergy. 2009;39(3):401-83.

Resumen estructurado de los artículos seleccionados

Röder E, Berger MY, de Groot H, van Wijk RG. Immunotherapy in children and adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review. Pediatr Allergy Immunol. 2008;19:197-207

Objetivo: valorar la eficacia de la IT en niños y adolescentes con RCA.

Diseño: revisión sistemática (RS).

Fuentes de datos: Medline, EMBASE y Cochrane Controlled Clinical Trials Register. Además, se realizó búsqueda manual de las citas bibliográficas de las revisiones y ensayos recientes.

Términos de búsqueda: ensayo clínico, (rhin* OR hay fever) AND (immunotherapy* OR desensiti*).

Selección de estudios: ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en niños de 0 a 18 años con RCA, con o sin asma, que com-

parasen IT por cualquier método de administración con placebo o con tratamiento sintomático, y estudios que comparasen diferentes formas de administración. La calidad metodológica se valoró mediante una lista Delphi con 11 puntos (aleatorización, cegamiento, grupos iguales al comienzo, análisis por intención de tratar, pérdidas y análisis de las mismas). Se consideró de calidad si era > 6 (intervalo 0-11). Los desacuerdos se resolvieron por consenso. Se consideraron de alta calidad 11 estudios.

Extracción de datos: se realizó por dos revisores de forma independiente. La variable de resultado principal fue la puntuación de síntomas de RC y/o de medicación. Las variables secundarias fueron la calidad de vida, los efectos adversos y el cumplimiento del tratamiento.

Resultados principales: se incluyeron 28 estudios, con 1619 niños (de tres a 18 años). Se utilizó IT subcutánea (ITSC) en seis, IT nasal (ITN) en cuatro, IT oral (ITO) en siete, e IT sublingual (ITSL) en 11. La mayoría utilizó un alérgeno estacional, sobre todo polen de gramíneas. La duración fue de uno a 36 meses. La mayoría de estudios fueron controlados con placebo. Las compañías farmacéuticas financiaron 11 y el fabricante proveyó la medicación en cuatro. En 21 se incluyeron niños con rinitis y asma. En el caso de

existir diferencia estadísticamente significativa se trató de valorar la importancia clínica, considerando una diferencia entre las puntuaciones de síntomas o la utilización de medicación mayor del 30%; la estimación de la importancia clínica no fue posible debido a la falta de información de los estudios. No se realizó metaanálisis (MA) por la heterogeneidad existente entre los estudios.

Se consideró eficacia demostrada si había una diferencia estadísticamente significativa en las puntuaciones de los síntomas o de la medicación entre el grupo de intervención y el grupo control.

La evidencia de la eficacia de cada tipo de IT fue clasificada (no concluyente/limitada/moderada/fuerte) en base a la calidad de los estudios incluidos y la consistencia de los resultados:

- La ITSC fue eficaz en dos estudios, siendo uno de calidad, por lo que se consideró como evidencia no concluyente.
- La ITN fue eficaz en cuatro estudios, siendo uno de calidad, por lo que se consideró evidencia moderada.
- La ITO fue eficaz en dos estudios, siendo uno de calidad, por lo que la evidencia se consideró no concluyente.
- La ITSL fue eficaz en tres estudios, siendo uno de calidad. De los que

demonstraron que no era eficaz, seis fueron de calidad. Por ello se consideró que no había evidencia.

El análisis de sensibilidad no modificó el nivel de la evidencia, excepto al excluir los estudios financiados por empresas farmacéuticas, variando el nivel de no concluyente a no existencia.

Conclusión: no hay pruebas suficientes de que, en niños con RCA, la IT administrada por cualquier vía tenga un efecto beneficioso en la mejoría de los síntomas y/o la utilización de medicación.

Conflicto de intereses: no descrito.

Fuente de financiación: no consta.

Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2010, Issue 8. Art. No.: CD001186. DOI: 10.1002/14651858.CD001186.pub2

Objetivo: valorar los efectos de la ITSC en el asma.

Diseño: RS con MA.

Fuentes de datos: Cochrane Airways Group Specialised Register of Trials (metabuscador en CENTRAL, MEDLINE, EMBASE; CINAHL, AMED, PsycINFO, revistas especializadas en neumología y resúmenes de reuniones científicas). Se

usaron los descriptores "immunotherapy*", "hyposensit*" OR "desensit*" en los registros codificados como "asma". La búsqueda en MEDLINE se realizó entre los años 1950 y 2005. La búsqueda en "Dissertation abstracts" y "Current Contents" fue ampliada con una revisión manual de la bibliografía de las revisiones localizadas.

Selección de estudios: ECA simple/doble ciego y ensayos abiertos que comparasen ITSC con placebo, polvo doméstico o alérgenos inactivados sin límite por idioma. Tres revisores independientes seleccionaron los estudios por mayoría simple. Posteriormente, dos de ellos evaluaron el ocultamiento de la asignación y la escala de Jadad de calidad metodológica. Solo en 16 ECA se valoró como adecuado el ocultamiento y la calidad global fue moderada. Esta RS incluyó 88 estudios y excluyó 222. No hubo estudios realizados únicamente en niños, aunque 34 incluyeron pacientes menores de 14 años. Se actualizó una RS previa del 2003 con 13 nuevos estudios.

Extracción de datos: las variables de resultado fueron: síntomas de asma, medicación, hiperreactividad bronquial (HRB) y efectos secundarios (locales o sistémicos –anafilaxia, asma, urticaria y/o rinitis–). Los resultados se describieron como riesgo relativo (RR) y nú-

mero necesario a tratar (NNT). En las variables continuas se utilizó la diferencia de medias estandarizada (DME). La heterogeneidad se calculó con el estadístico I^2 . Cuando fue significativa se empleó un modelo de efectos aleatorios.

Resultados principales: e incluyeron 42 estudios con ácaros, 27 con pólenes, diez con epitelios, dos con hongos, dos con látex y seis con mezcla de alérgenos. En general se observó disminución de los síntomas de asma, de la utilización de medicación y de la HRB.

Los síntomas se registraron en 35 estudios. La DME para ácaros fue de $-0,48$ (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: $-0,96$ a 0 [$I^2 = 77\%$] y de $-0,61$ [IC 95%: $-0,87$ a $-0,35$; $I^2 = 57\%$]) para pólenes. No hubo diferencias para el resto de alérgenos. En promedio, habría que tratar a cuatro pacientes para evitar que en uno empeorasen los síntomas (NNT: 4; IC 95%: 3 a 5).

La medicación se describe en 21 estudios ($I^2 = 67\%$): la DME combinada fue de $-0,53$ (IC 95%: $-0,80$ a $-0,27$) con un NNT de 5 (IC 95%: 4 a 7).

La IT redujo la HRB y no modificó el resto de estudios de función pulmonar. En promedio habría que tratar a cuatro pacientes (IC 95%: 3 a 6) para evitar el deterioro de la HRB en uno.

Los efectos adversos locales se evaluaron en 16 estudios, con un RR frente al grupo control de 1,4 (IC 95%: 0,97 a 2,02; NNT: 16). Los efectos adversos sistémicos se analizan en 32 estudios ($I^2 = 27\%$) con un RR de 2,45 (IC 95%: 1,91 a 3,31) y un NNT de 9 (IC 95%: 6 a 14).

Conclusión: la ITSC en el asma alérgica parece reducir los síntomas y la medicación pero la evidencia es limitada en cuanto a la magnitud del efecto, sobre todo en comparación con otros tratamientos preventivos. No está exenta de efectos secundarios.

Conflicto de intereses: uno de los autores ha dado una conferencia para Boehringer Ingelheim.

Fuente de financiación: Garfield Weston Foundation, Gran Bretaña.

Stelmach I, Kaczmarek-Woźniak J, Majak P, Olszowiec-Chlebna M, Jerzynska J. Efficacy and safety of high-doses sublingual immunotherapy in ultra-rush scheme in children allergic to grass pollen. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:401-8

Objetivo: evaluar la eficacia y seguridad del la ITSL a altas dosis en niños con asma y alergia a polen de gramíneas.

Diseño: ECA doble ciego, controlado con placebo.

Emplazamiento: centro hospitalario en Polonia.

Población de estudio: cincuenta niños (6-17 años) con asma leve, al menos dos años antes, sensibilizados exclusivamente al polen de gramíneas con o sin RCA. Los criterios de exclusión fueron: sensibilización a otros inhalantes, asma intermitente grave o persistente, infección respiratoria aguda en el mes previo o entre la primera y la segunda visita, contraindicación de IT, enfermedad grave y administración de corticoides sistémicos o inmunosupresores el mes previo. El tamaño muestral se calculó para una diferencia estandarizada de al menos 0,5 y estimándose un 20% de posibles pérdidas. Se asignaron 25 pacientes al grupo de tratamiento (GT) y 25 al grupo placebo (GP).

Intervención: dos semanas antes de la temporada de polinización en el GT se realizó inducción ultrarrápida con dosis creciente de ITSL (Staloral 300 IR®), hasta un total de 240 IR el primer día. Después se administraron 120 IR diarios durante seis meses. En el GP se realizó esta misma pauta con placebo. Durante la temporada de polen, todos recibieron budesonida inhalada (200 µg/12 horas) y salbutamol de rescate. Este proceso se repitió al año siguiente.

Medición del resultado: la variable principal fue el descenso en la intensidad

de los síntomas (de 0 = no síntomas a 3 = afectación de al menos dos actividades durante el día o interrupción del sueño la mayor parte de la noche) y uso de medicación para alivio sintomático (de 0 = no medicación a 3 = más de tres veces al día). Los datos se obtuvieron del diario de asma que tenía cada paciente. La escala subjetiva diaria variaba de 0 a 9. El resultado se ajustó dividiéndolo entre la concentración acumulada de polen de gramíneas durante la temporada y multiplicándolo por 1000. También se evaluaron síntomas nasales y oculares, función pulmonar (espirometría y broncoprovocación con metacolina), niveles de IgE total y específica y de IgG4. La variable secundaria fue la seguridad, valorando la aparición de efectos adversos.

Resultados principales: finalizaron 15 pacientes del GP y 20 del GT. La diferencia de la puntuación media de síntomas de asma fue de $-10,92$ (DE: 7,30); IC 95%: $-7,8$ a $-13,95^*$ en el GT, y de $-4,14$ en el GP (DE: 6,48); IC 95%: $-0,86$ a $-9,76$; $p = 0,0016$.

La diferencia de la puntuación media de medicación fue de $-1,12$ (DE: 2,19); IC 95%: $-0,16$ a $-2,08$ en el GT y de $0,11$ en el GP (DE: 0,11); IC 95%: $-0,61$ a $0,73$; $p = 0,0210$.

*IC calculados por los autores del resumen estructurado [media \pm 1,96 (DS/ \sqrt{n})].

Mejoraron los síntomas nasales y no hubo diferencia en los oculares, los marcadores *in vitro* ni en la función pulmonar. El GT tuvo más efectos secundarios que el GP (57,1% y 23,8% respectivamente en la primera fase del estudio, y 35% y 33% en la segunda), siendo la mayoría reacciones locales de tipo prurito sublingual.

Conclusión: la ITSL en altas dosis mejora los síntomas de asma, los síntomas nasales y disminuye la necesidad de medicación en niños con asma y alergia a polen de gramíneas.

Fuente de financiación: no consta. La medicación y el placebo fueron suministrados por Stallergenes Pharmaceutical Company.

Conflicto de intereses: no existe.

Comentario crítico

Justificación: la incidencia de RA y asma está en aumento, afectando hasta un 30% de los adultos. En niños, la prevalencia de RA en el último año osciló entre el 0,8 y el 14,9% a los 6-7 años y entre el 1,4 y el 39,7% a los 13-14 años⁴. En asma, la prevalencia de sibilancias a los 6-7 años ha aumentado entre 1994 y 2002 del 7 al 10,7% en niños y del 5 al 8,2% en niñas⁵.

El tratamiento se basa en la evitación del alérgeno, la farmacoterapia y la IT. Se

ha postulado que la IT, administrada durante 3-5 años, disminuye los síntomas y la medicación, pudiendo continuar esta mejoría al finalizar el tratamiento. Aunque esta práctica se ha popularizado, los estudios en niños no son concluyentes.

Validez o rigor científico: la RS de Roder *et al.*¹ cumple los principales criterios de validez. Analiza los resultados con los métodos de la Colaboración Cochrane. Aunque no hubo restricción de lenguaje, solo se seleccionaron estudios en inglés. Debido a la heterogeneidad entre los estudios, no se realizó metaanálisis. Además, hubo dificultades para valorar la importancia de los resultados, el tipo de sensibilización y los alérgenos utilizados en las vacunas.

La RS de Abramson *et al.*² sobre ITSC en asma define adecuadamente la pregunta clínica. No se limitó la selección de los estudios por su calidad; un 38% de los ECA tiene una puntuación en la escala de Jadad inferior a 3 (calidad baja) y solo seis obtuvieron 5 puntos, de los cuales dos eran pediátricos. Hubo heterogeneidad en cuanto a diversas características de los pacientes (niños/adultos, mono-/polisensibilizados) y de la intervención (no hay estandarización de los extractos alérgicos empleados ni en la pauta de administración). No queda clara la posible influencia de otros tratamien-

tos antiasmáticos sobre los resultados y no se hizo análisis por subgrupos teniendo en cuenta, por ejemplo, la edad.

El ECA de Sterlmach *et al.*³ con ITSL en asma está bien diseñado (puntuación 4/5 en la escala de JADAD), aunque existen algunas limitaciones. El tamaño muestral fue insuficiente debido a las pérdidas en el grupo placebo. No se realizó análisis por intención de tratar ni se supervisó el cumplimiento del tratamiento con corticoides inhalados, lo que pudo ser un factor de confusión para el control de los síntomas.

El ajuste de las puntuaciones según las concentraciones de pólenes, sin conocer las cifras de estos, no permite conocer la magnitud de los resultados, ni la importancia de la diferencia estandarizada (0,5) estimada para el cálculo del tamaño muestral. Este ajuste podría haber estado justificado en caso de existir variabilidad en la exposición de los niños, cosa que no ocurría en este estudio, ya que todos vivían en el mismo lugar.

Importancia clínica: en niños con RCA, con o sin asma, la IT por cualquier vía no ha demostrado que mejore los síntomas o reduzca la medicación¹. Un estudio posterior al revisado, ya analizado en *Evidencias en Pediatría*⁶, encuentra que la ITSL disminuye los síntomas y la medicación de rescate (EMR). Sin embargo, la

mejoría clínica es pequeña (1,6 puntos de diferencia de media sobre una puntuación total de 18). El EMR varía 0,19 puntos sobre un total de 3. Además, la media de EMR de 0,79 en el grupo placebo y de 0,60 en el de ITSL implica que la mayoría de los pacientes no precisaron medicación independientemente del tratamiento recibido.

Una RS de la Colaboración Cochrane⁷ evalúa la eficacia de la ITSL en la RCA e incluye 15 estudios en niños. Describe una disminución de los síntomas, aunque no significativa, sin que se modifique la utilización de medicación.

En el asma, en cuanto a la eficacia de la ITSC en la reducción de síntomas, la DME para la IT con ácaros fue de -0,48 (IC 95%: -0,96 a 0) y con pólenes de -0,61 (IC 95%: -0,87 a -0,35), sin que hubiese diferencias para el resto de alérgenos. En cuanto a la eficacia en la reducción de medicación, la DME combinada fue de -0,53 (IC 95%: -0,80 a -0,27). En promedio, habría que tratar a cuatro pacientes durante uno a tres años, para evitar que en uno empeorasen los síntomas (NNT: 4; IC 95%: 3 a 5), y a cinco pacientes para que uno redujese la toma de medicación (NNT: 5; IC 95%: 4 a 7). La importancia clínica de estos resultados, al no tratarse de una disminución de la utilización de urgencias o in-

gresos, es limitada. En uno de cada nueve pacientes (IC 95%: 6 a 14) aparecería un efecto adverso, resultado algo mayor que en un estudio previo⁸ (número necesario para dañar [NND]: 5).

La diferencia de la puntuación media de síntomas de asma fue de -10,92 (IC 95%: -7,8 a -13,95) en el GT, y de -4,14 en el GP (IC 95%: -0,86 a -9,76; $p = 0,0016$). Sin embargo, al describir los resultados con una puntuación ajustada para 1000 granos de polen/m³, no permite valorar la magnitud del efecto y, en consecuencia, la importancia clínica de los resultados. Este hecho es frecuente en los estudios que valoran la IT, como ocurre en un metaanálisis previo⁹, que describe una discreta mejoría en los síntomas y la medicación, aunque los nueve estudios incluidos tienen gran heterogeneidad ($I^2 = 95\%$), y también sin explicación adecuada del significado clínico de las puntuaciones empleadas.

Hay que tener en cuenta que la IT es un tratamiento de elevado coste y con riesgo de reacciones adversas, especialmente la ITSC. Un estudio reciente describe que el riesgo es mayor en pacientes asmáticos que en los que solo tienen RCA¹⁰.

En cuanto a que la IT produzca una disminución de las enfermedades alérgicas a largo plazo, los estudios publicados

que describen estos resultados proceden del proyecto Preventive Allergy Treatment Study (PAT)¹¹. Este estudio tiene limitaciones metodológicas importantes que invalidan sus conclusiones.

Aplicabilidad: en niños con RCA o asma, la IT no aporta beneficios importantes. El tratamiento se basa en evitar la exposición y en la utilización de medicación (antihistamínicos, corticoides tópicos, antiinflamatorios y broncodilatadores). Son necesarios estudios amplios, de buena calidad metodológica, en los que se intenta disminuir la heterogeneidad debida a la diferencia de composición entre los alérgenos utilizados, duración, medición de los síntomas, población diana y pautas. Con este objetivo, recientemente se ha publicado una propuesta que define la metodología recomendada para estandarizar los estudios con IT¹².

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

Resolución del escenario

Al padre se le explica que, en el tratamiento de la alergia al polen, es impor-

tante evitar la exposición al mismo, y se le informa de las medidas posibles y dónde consultar los niveles locales de polinización.

En el caso de tener síntomas de rinitis, estornudos y conjuntivitis, se le recomienda tratamiento con antihistamínicos por vía oral y, si es preciso, en gotas oculares y nasales.

Si aparecen tos o dificultad respiratoria, usará el salbutamol como medicación de rescate. Puede usarlo antes del ejercicio si presenta crisis repetidas con el esfuerzo. Si los síntomas son muy frecuentes se iniciará tratamiento de base antiinflamatorio, siendo los corticoides inhalados el tratamiento de primera elección.

En cuanto a la IT, en el momento actual, en niños con RCA o asma no existen pruebas de que disminuya los síntomas o la necesidad de medicación.

Se le dan al padre todas las pautas por escrito, y se concerta la próxima visita para valorar la evolución de los síntomas y la necesidad de modificar el tratamiento.

Bibliografía

1. Roder E, Berger MY, de Groot H, van Wijk RG. Immunotherapy in children and adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008;19:197-207.
2. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2010, Issue 8. Art. No.: CD001186. DOI: 10.1002/14651858.CD001186.pub2
3. Stelmach I, Kaczmarek-Woźniak J, Majak P, Olszowiec-Chlebna M, Jerzynska J. Efficacy and safety of high-doses sublingual immunotherapy in ultra-rush scheme in children allergic to grass pollen. *Clin Exp Allergy.* 2009;39:401-8.
4. Torres Borrego J, Molina Terán AB, Montes Mendoza C. Prevalence and associated factors of allergic rhinitis and atopic dermatitis in children. *Allergol Immunopathol.* 2008;36:90-100.
5. García Marcos L, Quirós AB, Hernández GG, Gullen Grima F, Kíaz CG, Ureña IC *et al.* Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain. *Allergy.* 2004; 59:1301-7.
6. Gimeno Díaz de Atauri A, González Rodríguez MP. En niños con rinoconjuntivitis estacional, una vacuna sublingual en comprimidos para gramíneas tiene una eficacia limitada. *Evid Pediatr.* 2009;5:36.
7. Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Dec 8;(12):CD002893.
8. Ross RN, Nelson HS, Finegold I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of asthma: a meta-analysis of prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Clin Ther.* 2000;22:329-41.
9. Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, Baena-Cagnani CE, Orozco S, Pedroza A *et al.* Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest.* 2008;133:599-609.
10. Schiappoli M, Ridolo E, Senna G, Alesina R, Antonicelli L, Asero R *et al.* A prospective Italian survey on the safety of subcutaneous immunotherapy for respiratory allergy. *Clin Exp Allergy.* 2009;39:1569-74.
11. Möller Ch, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Jacobsen L *et al.* Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109: 251-6.
12. Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, Bousquet PJ, Lockett RF, Malling HJ *et al.* Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy.* 2007;62:317-24.

