

Inmunoterapia con alérgenos para las enfermedades alérgicas respiratorias mediadas por IgE

JUAN FRAJ LÁZARO

Médico adjunto. Servicio de Alergología
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa
Zaragoza

e-mail: jflhcu@yahoo.es

RESUMEN

El tratamiento de las enfermedades alérgicas respiratorias, mediadas por IgE, se basa en la evitación alérgica, la farmacoterapia y la inmunoterapia específica con alérgenos (ITE). Aunque utilizada desde hace más de un siglo, durante muchos años la ITE ha sido cuestionada, desde ciertos colectivos médicos, hasta que su eficacia y su tolerabilidad han quedado demostradas en ensayos clínicos bien diseñados, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. Además, en los últimos años, se ha progresado notablemente en el conocimiento de sus mecanismos inmunológicos de acción. Varias guías internacionales han dejado claras las indicaciones actuales de la ITE, siendo su objetivo beneficiar a pacientes alérgicos con rinitis o rinoconjuntivitis intensa o con asma leve-moderada que no se controlan adecuadamente con los tratamientos farmacológicos convencionales o que son reticentes a utilizarlos. Recientes progresos han ayudado a reforzar la posición de la ITE en el tratamiento de la alergia respiratoria mediada por IgE: 1) La mejoría en la calidad de los extractos alérgicos como resultado de su estandarización biológica, la cuantificación de los alérgenos mayoritarios y el uso de ciertos adyuvantes inmunológicos; 2) el mejor conocimiento de los mecanismos de acción de la ITE, y 3) una mejor racionalización en los criterios de prescripción, incluyendo una mejor selección de los pacientes.

Palabras clave: Inmunoterapia específica, rinitis alérgica, asma alérgica, alérgenos.

Introducción

Podríamos considerar que las enfermedades alérgicas son la consecuencia de una quiebra de la tolerancia inmunológica a sustancias, por lo demás inocuas, a las que llamamos alérgenos. La inmunoterapia específica (ITE) se basa en la administración repetida de dosis progresivamente crecientes de un alérgeno a un paciente alérgico con el objetivo de inducir un estado de tolerancia, clínica e inmunológica,

frente a ese alérgeno¹, alterando la historia natural de la enfermedad. El fin último sería lograr una mejoría sintomática en el paciente.

En los últimos años se han hecho importantes progresos en el conocimiento de los mecanismos de acción de la ITE. Se sabe que la inmunoterapia específica subcutánea (ITEsc) disminuye la producción de IgE específica e incrementa la producción de anticuerpos bloqueantes², IgG e IgG4, espe-

cíficos del alérgeno. Estudios más recientes han demostrado que estos mecanismos giran alrededor de la modificación del fenotipo de las células T específicas del alérgeno³. El efecto de la ITEsc sobre estas células involucra: 1) la desviación inmunológica desde un perfil de linfocitos TH2, específicos del alérgeno, hacia un perfil TH1 específico, con producción de IL-2 e IFN- γ , y 2) la maduración y expansión clonal de linfocitos T reguladores (Treg) específicos del alérgeno, productores de citoquinas tales como IL-10 y el factor de crecimiento y transformación β (TGF- β), claves en los fenómenos de tolerancia inmunológica al alérgeno. La ITEsc también reduce la inflamación inmunoalérgica tisular⁴, disminuyendo el reclutamiento y la activación de células proinflamatorias (mastocitos, basófilos, eosinófilos y linfocitos TH2). Todas estas transformaciones en el sistema inmunológico se caracterizan por ser perdurables en el tiempo, incluso después de la interrupción del tratamiento. Los mecanismos de acción de la inmunoterapia específica sublingual (ITESl) no han sido tan profundamente estudiados pero parecen ser similares a los de la ITEsc, con la particular implicación de las células dendríticas de la mucosa oral por su potencial tolerogénico para los alérgenos⁵.

Aunque con más de 100 años de existencia⁶ la ITE sigue siendo, junto con la evitación absoluta del alérgeno, el único tratamiento causal para las enfermedades alérgicas respiratorias IgE mediadas. Su uso se basa en la evidencia de su eficacia clínica y en su buena tolerabilidad, siempre y cuando sea administrada por personal sanitario especialista en la materia. En la presente revisión pondremos en perspectiva las recomendaciones internacionales actuales de expertos en el uso de la ITE para la rinoconjuntivitis y el asma alérgicas, en concordancia con los niveles demostrados de evidencia clínica.

Recomendaciones internacionales.

En los últimos 15 años se han publicado numerosas normas sobre el uso de la ITE en las enfermedades respiratorias alérgicas mediadas por IgE. Cabe destacar las publicaciones hechas por la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI)¹ la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁷, el Colegio Americano de Alergia, Asma e Inmunología⁸, la Organización Mundial de la Alergia⁸, la Sociedad Británica de Alergia e Inmunología Clínica¹⁰ y el documento ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*)¹¹, entre otros.

Estas normas se han extraído de la bibliografía publicada al respecto, centrándose, esencialmente, en la eficacia y seguridad de la ITE en la rinitis y el asma alérgicas. Ocho metanálisis han recopilado todos los artículos publicados en inglés, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo durante los últimos 21 años, 2 para ITEsc^{12,13} y 6 para ITESl¹⁴⁻¹⁹. El documento ARIA, elaborado en colaboración con la OMS²⁰, otorgó, a la ITE, el mayor nivel de prueba de acuerdo con el sistema de clasificación de Eccles et al.²¹. Sin embargo, los diferentes estudios analizados muestran una gran heterogeneidad clínica y metodológica²² con notables diferencias en las fuentes y tipos de extractos alérgicos utilizados, duración de los tratamientos, dosis, criterios de valoración, sistemas de puntuación de síntomas y de consumo de medicación sintomática, rinitis y asma de desigual gravedad y edades heterogéneas de la población a estudio (adultos vs niños/adolescentes) y, lo que es más importante, con un número de pacientes incluidos en cada uno de los estudios, en general, pequeño²³. Debido a esta disparidad entre estudios, creemos que los resultados de los metanálisis deberían interpretarse con cautela.

Tabla I: Resumen de los metanálisis para ITEsc.

Ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y publicados en inglés.

Enfermedad	Autor y año	Estudios incluidos	Población
Asma	Abramson (2010)	88	Adultos y niños
Rinitis	Calderón (2007)	51	Adultos

Tabla II: Resumen de los metanálisis para ITEsl.

Ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y publicados en inglés.

Enfermedad	Autor y año	Estudios incluidos	Población
Asma	Calamita (2006)	25	Adultos y niños
	Penagos (2008)	9	Niños
Rinitis	Wilson (2005)	22	Adultos y niños
	Radulovic (2011)	49	Adultos y niños
Rinitis y asma	Olaguíbel (2005)	6	Niños
	Compalati (2009)	9	Adultos y niños

Estandarización de alérgenos.

Es esencial disponer de extractos alérgenos de calidad para el correcto diagnóstico y tratamiento de las enfermedades alérgicas respiratorias mediadas por IgE. La mayoría de los extractos comunes utilizados rutinariamente en la práctica clínica, están estandarizados biológicamente y sus alérgenos principales cuantificados. Desafortunadamente, cada casa comercial posee sus propios métodos de estandarización biológica y de cuantificación de los alérgenos principales. Como consecuencia, el número de nombres de unidades biológicas y de diferencias en las concentraciones de los alérgenos principales, entre los distintos productos comercializados, son múltiples, con disparidades notables entre ellos en cuanto a la potencia biológica, no siendo además comparables las distintas unidades entre sí²⁴.

En Europa, la determinación de la potencia biológica de cada extracto alérgico se basa en la comparación con patrones internos de referencia específicos del propio fabricante. Consiguientemente, cada fabricante establece sus propias unidades específicas y sus concentraciones. En la farmacopea europea las preparaciones alérgicas comercializadas para ITE pueden ser: 1) Extractos alérgicos nativos crudos, no modificados; 2) extractos nativos modificados físicamente mediante adsorción a sales inorgánicas (p.e. hidróxido de aluminio) o L-tirosina, también llamados extractos depot; 3) extractos

modificados químicamente mediante la adición de formaldehído o glutaraldehído (polímeros de alergoides); 4) extractos mixtos (polímeros de alergoides adsorbidos a hidróxido de aluminio o L-tirosina como adyuvantes depot), y 5) alergoides adsorbidos a L-tirosina y adyuvados con monofosforil lípido A (MPL®)²⁵. Las distintas composiciones de las vacunas alérgicas prescritas pueden reunirse en tres grandes grupos: 1) vacunas cuya composición procede de una única materia cruda; 2) vacunas compuestas de mezclas con alta reactividad cruzada (p.e. polen de gramíneas, mezcla de ácaros del género *Dermaphagoides*, polen de betuláceas), y 3) vacunas alérgicas compuestas de mezclas heterogéneas de alérgenos no relacionados taxonómicamente.

Inmunoterapia subcutánea.

Eficacia

La eficacia clínica de la ITEsc en la rinitis y el asma alérgicas ha sido ampliamente reconocida. Los metanálisis Cochrane sobre eficacia de esta modalidad de tratamiento, tanto en la rinitis¹³ como en el asma¹² están a disposición de cualquier interesado en la materia (tablas I y II). Sin embargo, la interrelación entre la dosis del alérgeno administrada y la respuesta terapéutica lograda puede llegar a complicar la perspectiva actual de la ITEsc. A dosis bajas,

Tabla III: Indicaciones y contraindicaciones de la ITEsc.

Indicaciones (siempre que se disponga del extracto alérgénico adecuado y el paciente reúna los criterios esenciales para el inicio del tratamiento):

- Enfermedad respiratoria causada por sensibilización y exposición a un alérgeno relevante.
- Pacientes polínicos con síntomas intensos y/o prolongados en el tiempo, con o sin asma leve/moderada.
- Pacientes polínicos que no se controlan adecuadamente con el tratamiento farmacológico convencional o éste causa efectos secundarios.
- Pacientes que rehúsan el tratamiento farmacológico convencional.
- Rinitis alérgica perenne moderada/severa, especialmente cuando se asocia con asma leve o moderado.

Contraindicaciones:

- Inmunodeficiencias, enfermedades inmunopatológicas u oncológicas graves concomitantes.
- Trastornos psiquiátricos graves.
- Pacientes mal cumplidores.
- Tratamientos con fármacos β -bloqueantes, orales y/o tópicos.
- Asma grave y/o inestable.
- FEV-1 \leq 70 % del teórico.
- Enfermedades que contraindiquen el uso de adrenalina (enfermedad coronaria, hipertiroidismo no controlado).
- Gestación.

la ITEsc es ineficaz. A dosis altas puede causar reacciones sistémicas con una frecuencia y gravedad inaceptables. Debido a esto, se han hecho, en los últimos años, verdaderos esfuerzos en encontrar la "dosis óptima mensual" para los alérgenos más habituales. Esta dosis óptima induciría una respuesta clínica adecuada, en la mayoría de los pacientes, sin provocar reacciones adversas indeseables. Vendría identificada en unidades biológicas del extracto alérgénico o, mejor, en μg del alérgeno principal. Para la mayoría de los extractos alérgénicos prescritos rutinariamente, la dosis

óptima oscila entre 5 y 20 μg del alérgeno principal por inyección⁷.

En la rinitis alérgica, la eficacia clínica en términos de reducción en la puntuación de síntomas, del consumo de fármacos antialérgicos y de la mejoría en la calidad de vida de los pacientes, se ha demostrado para el polen de *Cupressus spp*, *olivo*, *abedul*, *gramíneas*, *Ambrosía spp*, *Parietaria spp*, *Salsola kali* ácaros y epitelio de gato²⁶. En el asma alérgica, la eficacia clínica de la ITEsc ha quedado demostrada en el reciente metanálisis Cochrane de Abramson et al.¹², basado en 88 estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, que incluyó más de 3000 pacientes. La duración de la ITEsc, necesaria para garantizar la eficacia a largo plazo, una vez interrumpido el tratamiento, debe ser de 3 años²⁷.

Se han evaluado nuevas formas de ITEsc, aplicando el adyuvante MPL® (agonista de los receptores *Toll-like 4*) como inmunoestimulante, con notable éxito²⁸. Otros agonistas de los receptores *Toll-like 9*, tales como las secuencias inmunoestimuladoras de ADN con dominios CpG no metilados (ISS-DNA CpG) se están evaluando²⁹ para un posible futuro uso.

Seguridad

La ITEsc está asociada con un riesgo potencial de reacciones sistémicas de tipo anafiláctico. Pueden aparecer con cualquier tipo de extracto alérgénico estandarizado, ya sean alérgenos nativos, adsorbidos en hidróxido de aluminio o L-tirosina, o con polímeros alergoides, si bien la probabilidad con estos últimos disminuye significativamente. Son factores de riesgo para la aparición de reacciones sistémicas la coexistencia de asma inestable en el momento de la inyección³⁰, el uso de pautas de administración aceleradas, el tratamiento concomitante con β -bloqueantes y la administración de la ITEsc en el domicilio del paciente o por personal no cualificado³¹. La gravedad de la reacción sistémica suele ser inversamente proporcional al tiempo transcurrido desde la inyección hasta la aparición de los primeros síntomas. La aparición de reacciones locales con la ITEsc, incluso extensas, no predice la aparición de reacciones sistémicas futuras y, por lo tanto, no requieren ajustes de dosis.

En España, el Comité de Inmunoterapia de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (SEAIC) reportó todas las reacciones mortales acaecidas entre 1987 y 2006³². Hubo un total de 10 muertes. En 9 pacientes la reacción se produjo durante la fase de mantenimiento, a 6 se les estaba administrando un extracto alergénico de ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus*), a 2 de gramíneas, a 1 de *Alternaria* y a otro de *Salsola Kali*. La mitad de los pacientes presentaban asma inestable en el momento de la inyección de la ITEsc y sólo se tiene constancia de que 3 permanecieran 30 minutos de observación después de su administración. Dos fallecidos se habían administrado la ITEsc en su domicilio y otros dos estaban en tratamiento con β -bloqueantes. Además, se tiene constancia de que sólo un paciente recibió adrenalina en el momento de la reacción y otro de forma tardía. Como vemos, todas estas muertes eran evitables si se hubieran seguido una serie de normas elementales. De ahí la importancia de que la ITEsc sea administrada por personal experto en Unidades de Inmunoterapia aunque, en muchas ocasiones, no es posible. A pesar de todo, se puede concluir que las reacciones mortales, causadas por la ITEsc, son extremadamente raras y serían evitables si el personal sanitario que la administra tuviera una formación básica sobre este asunto.

Indicaciones

Las guías internacionales sugieren el uso de ITEsc en pacientes polínicos cuando los síntomas son intensos y/o prolongados en el tiempo (particularmente si se asocian con asma leve/moderada), no se controlan adecuadamente con el tratamiento farmacológico convencional o éste causa efectos secundarios (epistaxis, somnolencia). Asimismo, la ITEsc está indicada en casos de rinitis alérgica perenne moderada/severa, especialmente cuando se asocia con asma leve o moderada, y en pacientes alérgicos a *Alternaria* en los que el asma, sin rinitis o con síntomas mínimos de rinitis, suele ser la única manifestación clínica. Las indicaciones y contraindicaciones de la ITEsc quedan resumidas en la tabla III¹¹.

El éxito terapéutico de la ITEsc se puede optimizar si el paciente cumple una serie de requisitos específicos evaluados por el médico prescriptor antes de la iniciación de la ITEsc:

- 1) Diagnóstico de enfermedad respiratoria mediada por IgE;
- 2) existencia de una relación de causa efecto evidente entre los síntomas del paciente y la exposición al alérgeno que va a ser incluido en la composición de la vacuna;
- 3) disponibilidad de un extracto alergénico de calidad comprobada, estandarizado biológicamente y cuantificado, su alérgeno principal, en $\mu\text{g/ml}$, y
- 4) valoración del coste económico y de riesgo/beneficio para el paciente.

Por otro lado, el personal sanitario que trata con este tipo de pacientes debería estar instruido en el tratamiento de las reacciones anafilácticas y familiarizado en el uso de la adrenalina.

Influencia de la ITEsc sobre la evolución natural de la enfermedad

Estudios con pocos pacientes han demostrado que la eficacia de la ITEsc persiste, durante años, después de que el tratamiento se haya interrumpido^{33,34}. Además, la ITEsc puede prevenir el desarrollo de nuevas sensibilizaciones en niños monosensibilizados a ácaros³⁵ y la aparición de asma en pacientes con rinitis alérgica causada por polen de gramíneas y/o abedul³⁶.

Estimación económica de la ITEsc

Se han evaluado diversos aspectos económico-sanitarios de la ITE en comparación con el tratamiento farmacológico convencional para la rinitis y el asma alérgicas en algunos países europeos de nuestro entorno. Para Berto et al³⁷ la ITE, en cualquiera de sus formas de administración (subcutánea, sublingual o en tabletas), cuando se compara con el tratamiento sintomático puede resultar, a medio y largo plazo, económicamente beneficiosa para los sistemas sanitarios públicos en tanto en cuanto se obtengan buenos resultados clínicos que, además, podrían prolongarse durante años. Como mínimo, aporta un beneficio extra a largo plazo, a un coste económico asumible. Si incluimos los costes indirectos y la pérdida de productividad causados por la enfermedad alérgica (pérdida de calidad de vida, visitas al médico de familia, visitas a urgencias, bajas laborales) en el análisis económico, los beneficios aportados por la ITE podrían tener, todavía, un mayor alcance social.

Inmunoterapia sublingual.

Al igual que la ITEsc, los extractos alérgicos para ITESl se estandarizan siguiendo los métodos biológicos e inmunológicos propios de cada fabricante, en función de unos estándares de referencia, y cuantificado el contenido del alérgeno principal en μg .

Eficacia

La eficacia de la ITESl, en pacientes con rinitis alérgica, ha quedado demostrada en 4 metanálisis (tabla II). Sin embargo, al igual que con la ITEsc, los diseños de los distintos trabajos incluidos muestran una gran heterogeneidad por lo que las conclusiones obtenidas deberían interpretarse con cautela³⁸. No obstante, recientes ensayos clínicos en fase III, en pacientes riniticos, alérgicos al polen de gramíneas, han demostrado eficacia y seguridad de la ITESl con un mayor grado de confianza^{39,40}. La administración de dosis bajas de ITESl, equivalentes a 5-7 $\mu\text{g}/\text{día}$ del alérgeno principal Phl p 1, no es eficaz. Se requieren dosis diarias de 15-25 μg para obtener una mejoría clínica estadísticamente significativa en la puntuación de síntomas⁴⁰. La administración de dosis mayores (33-40 μg de Phl p 1/día) no es más eficaz que 15-25 $\mu\text{g}/\text{día}$ ⁴¹.

En el asma alérgica, 4 metanálisis¹⁶⁻¹⁹, con un pequeño número de estudios, han demostrado que la ITESl es capaz de reducir, significativamente, los síntomas de asma y el uso de medicación antiasmática (tabla II). Y, de nuevo, nos encontramos con el mismo problema: Una manifiesta heterogeneidad interestudios, aunque es de esperar, en un futuro, que se publiquen los resultados de grandes ensayos clínicos, en curso, sobre ITESl en el tratamiento del asma alérgica.

Seguridad

En la casi totalidad de los ensayos clínicos publicados la ITESl ha sido bien tolerada, tanto por adultos como por niños. Los efectos secundarios locales son los más frecuentemente reportados. El prurito orofaríngeo y el angioedema labial, ambos de carácter leve y autolimitado, pueden observarse en el 60-85 % de los pacientes. Estos síntomas suelen aparecer de forma inmediata, no requieren tratamiento médico ni ajuste de dosis y desaparecen definitivamente durante el curso del tratamiento⁴¹.

Se han notificado unos pocos casos de reacciones sistémicas anafilácticas tras la administración de ITESl^{42,43}. Por este motivo algunos médicos son partidarios de administrar las primeras dosis de ITESl en el propio centro sanitario, con un periodo de observación posterior de, al menos, 30 minutos. No obstante, ya que son los propios pacientes los que se autoadministran la ITESl en su domicilio, se les ha de dar (a los padres, en el caso de un niño) las correspondientes instrucciones, por escrito, claras y simples, sobre los pasos a tomar si apareciera un acontecimiento adverso.

Indicaciones

Las indicaciones y contraindicaciones de la ITESl son, básicamente, las mismas que para la ITEsc. La ITESl estaría específicamente indicada en pacientes que hayan sufrido una reacción anafiláctica con la ITEsc. En estos casos la ITESl sería una buena alternativa.

Influencia de la ITESl sobre la evolución natural de la enfermedad

La ITESl puede tener, también, un alcance sobre el curso natural de la enfermedad alérgica. Algunos autores han sugerido que la ITESl puede prevenir la aparición futura de asma en pacientes con rinitis alérgica (44) y reducir el desarrollo de nuevas sensibilizaciones a alérgenos (45). Sin embargo, hay escasez de literatura médica sobre este aspecto y serían necesarios estudios a gran escala y a largo plazo para confirmar estas primeras observaciones.

Estimación económica de la ITESl

Algunos autores europeos han analizado los aspectos económicos de la ITESl y comparado con el tratamiento farmacológico para la rinitis alérgica, estacional y perenne, en niños y en adultos, encontrando rentabilidad (46), aunque el número de estudios es, todavía, limitado.

Comparación de la ITEsc con la ITESl

La eficacia comparativa de la ITEsc vs ITESl en pacientes con enfermedad alérgica respiratoria ha sido recientemente revisada (47). En lo que respecta a la seguridad/tolerabilidad, la ITESl se asocia con una incidencia significativamente menor de reacciones sistémicas. Como se ha comentado

en apartados anteriores, la eficacia clínica de la ITEsc está demostrada, tanto para la rinitis como para el asma. Igualmente, la ITEsl se ha validado en este sentido. Lo cierto es que son escasos los estudios clínicos comparativos de ITEsc vs ITEsl. Se ha comparado la eficacia clínica, de una y otra forma de ITE, para diversos alérgenos (ácaros, polen de abedul, polen de gramíneas) en rinoconjuntivitis (todos los estudios) y en asma persistente leve/moderada (dos estudios) (47). Los datos publicados hasta la fecha muestran escasa o nula diferencia estadística entre ITEsc vs ITEsl respecto a los criterios principales de valoración: Puntuación de síntomas y consumo de medicación sintomática. Con todo, se hacen necesarios futuros estudios comparativos, clínicos e inmunológicos, para confirmar el grado de eficacia clínica de uno y otro tipo de ITE, su duración a largo plazo y el conocimiento de los mecanismos inmunológicos diferenciales de ambas vías.

Conclusiones

La ITE con alérgenos viene utilizándose desde 1911, aunque sólo en las últimas décadas ha habido notables avances en la estandarización biológica de los extractos alergénicos, en la cuantificación de sus alérgenos principales y en el conocimiento de sus mecanismos inmunológicos de acción. Su eficacia clínica se ha confirmado reiteradamente en pacientes riniticos y/o asmáticos bien seleccionados, cuando se ha empleado extractos alergénicos de calidad y se ha administrado dosis óptimas del alérgeno. Recientes estudios han demostrado, en pacientes atópicos tratados con ITE, una vasta respuesta antiinflamatoria con reversión de un perfil inmunológico predominante TH2 a otro "protector" de perfil TH1/Treg, similar al observado en individuos sanos, no alérgicos. Igualmente, se ha corroborado un efecto beneficioso persistente después de la interrupción de la ITE. Valorando en conjunto todos estos datos, muchos autores preconizan el uso de la ITE a mayor escala de lo que se hace actualmente. Sin embargo, es poco probable que su uso se incremente en los próximos años, a no ser que surjan métodos de administración completamente seguros al alcance de un mayor número de médicos familiarizados e instruidos en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades alérgicas IgE mediadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ et al. GA² LEN/EAACI pocket guide for allergen specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2010; 65:1525-30.
2. James LK, Durham SR. Update on mechanisms of allergen injection immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2008; 38:1074-88.
3. Soyer OU, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of subcutaneous allergen immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2011; 31:175-90.
4. Maggi E. T-cell responses induced by allergen-specific immunotherapy. *Clin Exp Immunol* 2010; 161:10-8.
5. Scadding G, Durham S. Mechanisms of sublingual immunotherapy. *J Asthma* 2009; 46:322-34.
6. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911; 1572-3.
7. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ et al. WHO Panel Members. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases: a WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102:558-62.
8. Cox L, Nelson H, Lockey R et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127 (Suppl): S1-55.
9. Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Bousquet JU et al. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) task force. *Allergy* 2007; 62:317-24.
10. Scadding GK, Durham SR, Mirakian R et al. BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2008; 38:19-42.
11. Bousquet J, Schünemann HJ, Samolinski B et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130:1049-62.
12. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Sys Rev* 2010; (8):CD001186.
13. Calderón MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham SR. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1):CD001936.
14. Radulovic S, Wilson D, Calderón M, Durham S. Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT). *Allergy* 2011; 66:740-52.
15. Wilson DR, Lima MT, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2005; 60:4-12.
16. Penagos M, Passalacqua G, Compalati E 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; 133:569-609.

17. Calamita Z, Saconato H, Pelá AB, Atallah AN. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy* 2006; 61:1162-72.
18. Olaguíbel JM, Alvarez-Puebla MJ. Efficacy of sublingual allergen vaccination for respiratory allergy in children. Conclusions from one meta-analysis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005; 15:9-16.
19. Compalati E, Passalacqua G, Bonini M, Canonica GW. The efficacy of sublingual immunotherapy for house dust mites respiratory allergy: results of a GA2LEN meta-analysis. *Allergy* 2009; 64:1570-9.
20. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen. *Allergy* 2008; 63 Suppl 86:8-160.
21. Eccles M, Rousseau N, Freemantle. Updating evidence-based clinical guidelines. *J Health Serv Res Policy* 2002; 7:98-103.
22. Calderón MA. Meta-analysis of specific immunotherapy trials. *Drugs Today* 2008; 44 Suppl B:31-4.
23. Nieto A, Mazón, Pamies R, Bruno L, Navarro M, Montañés A. Sublingual immunotherapy for allergic respiratory diseases: an evaluation of meta-analyses. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:157-61.
24. Spangfort MD, Larsen JN. Standardization of allergen-specific immunotherapy vaccines. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006; 26:191-206.
25. DuBuske LM, Frew AJ, Horak F et al. Ultrashort-specific immunotherapy successfully treats seasonal allergic rhinoconjunctivitis to grass pollen. *Allergy Asthma Proc* 2011; 32:239-47.
26. Nelson HS. Immunotherapy for inhalant allergens. In: Adkinson NF, Brochner BS, Busee WW, Holgate ST, Lemanske RF, Simons FER (eds). *Middleton's Allergy. Principles & Practice*, seventh edition (volume 2). Mosby Elsevier Editorial, Philadelphia 2009; pag. 1657-77.
27. Durham SR, Walker SM, Varga EM et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341:468-75.
28. Gawchiik SM, Saccar CM. Pollinex Quattro Tree: allergy vaccine. *Expert Opin Biol Ther* 2009; 9:377-82.
29. Senti G, Johansen P, Haug S, et al. Use of a type CpG oligodeoxynucleotides as an adjuvant in allergen-specific immunotherapy in humans: a phase I/IIa clinical trial. *Clin Exp Allergy* 2009; 39:562-70.
30. Berstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:1129-36.
31. Borchers AT, Keen CL, Gershwin ME. Fatalities following allergen immunotherapy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2004; 27:147-58.
32. Tabar AI, Ferrer I, García M, Cimarra M. Seguridad de la inmunoterapia. En: Peláez A, Dávila I (eds). *Tratado de Alergología* (tomo I). Editorial Ergón, Madrid 2007; pag. 355-67.
33. Eng PA, Reinhold M, Gnehm HP. Long-term efficacy of pre-seasonal grass pollen immunotherapy in children. *Allergy* 2002; 57:306-12.
34. Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IA, Gnehm HP. Twelve-year follow-up after discontinuation of pre-seasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy* 2006; 61:198-201.
35. Inal A, Altintas DU, Yilmaz M, Karakoc GB, Kendirli SG, Sertdemir Y. Prevention of new sensitizations by specific immunotherapy in children with rhinitis and/or asthma monosensitized to house dust mite. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2007; 17:85-91.
36. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007; 62:943-8.
37. Berto P, Frati F, Incorvaia C. Economic studies of immunotherapy: a review. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8:585-9.
38. Calderón MA, Penagos M, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis, allergic asthma, and prevention of allergic diseases. *Clin Allergy Immunol* 2008; 21:359-75.
39. Horak F, Jaeger S, Worm M, Melac M, Didier A. Implementation of pre-seasonal sublingual immunotherapy with a five-grass pollen tablet during optimal dosage assessment. *Clin Exp Allergy* 2009; 39:394-400.
40. Nelson H, Lehmann L, Blaiss MS. Treatment of seasonal allergic rhinoconjunctivitis with a once-daily SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet. *Curr Med Res Opin* 2012; 28:1043-51.
41. Didier A, Malling HJ, Worm M et al. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:1338-45.
42. Eifan AO, Keles S, Bahceciler NN, Barlan. Anaphylaxis to multiple pollen allergen sublingual immunotherapy. *Allergy* 2007; 62:567-68.
43. de Groot H, Bijl A. Anaphylactic reaction after the dose of sublingual immunotherapy with grass pollen tablet. *Allergy* 2009; 64:963-4.
44. Novembre E, Galli E, Landi F et al. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*.
45. Marogna M, Tomasetti D, Bernasconi A et al. Preventive effects of sublingual immunotherapy in childhood: an open randomized controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101:206-11.
46. Incorvaia C, Ariano R, Berto P et al. Economic aspects of sublingual immunotherapy. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2009; 22 (4 suppl):27-30.
47. Bahceciler NN, Cobanoglu N. Subcutaneous versus sublingual immunotherapy for allergic rhinitis and/or asthma. *Immunotherapy* 2011; 3:747-56.