

REVISIÓN DE TEMA

Inmunoterapia con alérgenos: mecanismos de acción, impacto terapéutico y socioeconómico

Consenso de la Asociación Colombiana de Alergias, Asma e Inmunología

Jorge Sánchez^{1,2,3}, Ricardo Cardona¹, Luis Caraballo^{2,3}, Carlos Serrano^{4,5}, Ruth Ramírez¹, Susana Díez¹, Elizabeth García^{6,7}, Ana María Segura⁸, Alfonso Cepeda⁸, María Minotas²

- ¹ Grupo de Alergología Clínica y Experimental, IPS Universitaria, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
- ² Fundación para el Desarrollo de las Ciencias Médicas y Biológicas, Cartagena, Colombia
- ³ Instituto de Investigaciones Inmunológicas, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia
- ⁴ Facultad de Medicina, Universidad Icesi, Cali, Colombia
- ⁵ Unidad de Alergología, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia
- ⁶ Sección de Alergología, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, D.C., Colombia
- ⁷ Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Bogotá, D.C., Colombia
- ⁸ Fundación Hospital Universitario Metropolitano de Barranquilla, Universidad Metropolitana de Barranquilla, Barranquilla, Colombia

Las alergias constituyen un conjunto de enfermedades de gran prevalencia. Cuando los procesos alérgicos no se controlan, pueden poner en peligro la salud e, incluso, la vida de los pacientes y, además, su efecto económico y social es considerable.

El objetivo de esta revisión es presentar un consenso práctico de la información científica disponible sobre el empleo de la inmunoterapia en las enfermedades alérgicas con la colaboración de varios institutos y universidades de Colombia, por solicitud de la Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología.

La revisión incluyó aspectos prácticos presentados desde el punto de vista de médicos generales, alergólogos, inmunólogos, internistas y pediatras con experiencia en el campo de las alergias. Con base en la evidencia científica actual a nivel nacional e internacional, se describió de forma detallada en qué consiste la inmunoterapia, sus indicaciones, contraindicaciones y sus beneficios para la salud, así como en el ámbito socioeconómico. Se concluyó que la inmunoterapia es efectiva y segura, y que, además, puede reducir sustancialmente el costo del tratamiento global de los pacientes alérgicos.

Palabras clave: alérgenos, consenso, asma, anafilaxia, dermatitis, conjuntivitis, himenópteros, inmunoterapia, rinitis.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i3.3183>

Allergen immunotherapy: Mechanisms of action, and therapeutic and socioeconomic impact Consensus of the Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología

Allergies comprise a set of highly prevalent diseases. When allergic processes are not controlled, they can endanger patients' health and lives, and have an important economic and social impact.

The aim of this paper is to present a practical consensus of the scientific evidence on the use of immunotherapy in allergic diseases. A collaborative review made by various institutes and universities in Colombia was carried out upon request of the *Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología*, led by general practitioners, allergists, immunologists, internists and paediatricians with experience in the field of allergies.

As a result, based on current national and international scientific evidence, we describe in detail what immunotherapy is about, its indications, contraindications and its economic and health benefits. Conclusions show immunotherapy as a clinically effective and safe treatment, which can substantially reduce the cost of the overall treatment of allergic patients.

Key words: Allergens, consensus, asthma, anaphylaxis, dermatitis, conjunctivitis, Hymenoptera, immunotherapy, rhinitis.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i3.3183>

Contribución de los autores:

Jorge Sánchez, Ricardo Cardona y Luis Caraballo: idea central.

Todos los autores participaron por igual en la redacción del manuscrito y la aprobaron la versión final.

En cumplimiento de su función de divulgar los conceptos relevantes de la alergología e inmunología clínica, la Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología presenta en este documento un consenso sobre el empleo de la inmunoterapia en las enfermedades alérgicas, explicando en qué consiste, cuáles son sus indicaciones y contraindicaciones, así como sus beneficios para la salud y su impacto socioeconómico. Este consenso es un acercamiento práctico a la información científica disponible sobre la utilidad de la inmunoterapia y la posibilidad de adoptarla como parte de las políticas de salud para el manejo de las alergias.

Las alergias constituyen un conjunto de enfermedades de gran prevalencia que afectan las vías respiratorias superiores e inferiores (rinitis y asma), la piel (dermatitis atópica), el sistema gastrointestinal (alergia a alimentos) o a varios sistemas simultáneamente, a veces de manera grave e, incluso, poniendo en peligro la vida de los pacientes, como en el caso del asma grave y la anafilaxia por la picadura de himenópteros. Las alergias tienen un alto costo para la salud de los pacientes, además de un efecto económico y social significativo para sus familias y para el sistema de salud (1).

En general, el manejo de las alergias incluye medidas de evitación (separación de la fuente causante de los síntomas), manejo de los síntomas (tratamiento farmacológico) e inmunoterapia. De estos tres procesos, solo la inmunoterapia tiene un efecto benéfico que perdura después de su suspensión y permite una reducción significativa del proceso inflamatorio, en ocasiones, incluso total (2). Además, por su efecto preventivo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) la ha denominado como “la vacuna contra las alergias” y la considera la piedra angular del tratamiento de las enfermedades alérgicas (3).

Inmunoterapia: en qué consiste

Las alergias implican una reacción exagerada del sistema inmunológico ante un estímulo ambiental que comúnmente es inocuo para quienes no las padecen. Los estímulos provienen de proteínas

que reciben el nombre de ‘alérgenos’ y pueden inducir una reacción alérgica en las personas genéticamente predispuestas. Esta reacción exagerada se traduce en un conjunto de síntomas cuyo rango va desde manifestaciones leves hasta aquellas fatales (4). La inmunoterapia consiste en la administración controlada de los alérgenos que producen los síntomas en el paciente, con el fin de suprimir la reacción alérgica progresivamente. Este proceso induce cambios inmunológicos que serán descritos más adelante (5,6).

Cuando una persona sufre una enfermedad alérgica, es necesario determinar las causas que producen los síntomas y hacer los cambios ambientales necesarios para evitarlos o reducir su efecto. Entre las causas más frecuentes de las alergias están los ácaros, tan comunes en países tropicales como Colombia (7,8), así como varias especies de animales (perro, gato, caballo, entre otros), y el polen proveniente de plantas y árboles (ciprés, fresno, etc.) (9). Las medidas encaminadas a reducir la cantidad de polvo en el aire (no barrer sino trapear, forrar colchones con cubiertas antialérgicas, entre otras) pueden reducir la concentración de las proteínas alérgicas, pero estas medidas no suelen ser suficientes para controlar completamente los síntomas (10,11).

Los pacientes en quienes se ha determinado la causa de los síntomas son tratados con alérgenos a base de extractos estandarizados, es decir, con inmunoterapia. Su administración es gradual hasta alcanzar la dosis máxima en un ambiente controlado y bajo supervisión médica especializada para evitar reacciones indeseadas. Se ha observado que la administración continua de dosis altas de los alérgenos por vía subcutánea o sublingual incrementa la tolerancia de los pacientes a la exposición cotidiana, lo que mejora sustancialmente su calidad de vida y permite reducir el tratamiento farmacológico, así como la mortalidad y la morbilidad (12,13).

La inmunoterapia dura entre tres y cinco años, y logra el control de los síntomas hasta 15 años después de finalizado el tratamiento (14,15). Las vías de administración más comunes son las inyecciones subcutáneas (usualmente aplicadas una vez al mes cuando se alcanza la dosis de mantenimiento) y la vía sublingual (de 2 a 6 gotas diarias). La elección de la frecuencia y la vía de administración dependen de la enfermedad y de las preferencias del paciente y el médico alergólogo tratante (16).

Correspondencia:

Jorge Sánchez, Carrera 42 N° 7A sur-92, apartamento 1710, bloque 3, Urbanización Balsos de Oviedo, Medellín, Colombia
Teléfono: (300) 393 4000
jotams@yaho.com, jorgem.sanchez@udea.edu.co

Recibido: 03/01/16; aceptado: 11/04/16

Mecanismos de acción

Aunque la inmunoterapia se viene utilizando desde hace más de 100 años, solo recientemente se han empezado a conocer los mecanismos inmunológicos de su eficacia. A continuación se describen estos mecanismos en función de su efecto en el tiempo.

Efectos a corto plazo

Tras pocas horas de administrarla, la primera dosis de inmunoterapia produce el descenso de las células que expresan el receptor de alta afinidad para la inmunoglobulina E (FcεRI). Uno de los mecanismos que se han descrito para explicar este fenómeno es el aumento de la expresión de los receptores de la histamina de tipo 2 (H2), los cuales son supresores de la activación de los basófilos (17). Sin embargo, también se ha visto que, tras la administración de las primeras dosis de inmunoterapia, se produce un aumento de mediadores inflamatorios como la histamina y los leucotrienos, aunque generalmente por debajo del umbral de la reacción clínica. Esta liberación de mediadores reduce progresivamente el número de gránulos citoplásmicos, lo cual aumenta el umbral de activación de los mastocitos y los basófilos (18).

Efectos a mediano plazo

La inducción de un "estado de tolerancia" en los linfocitos T periféricos representa un paso fundamental en la inmunoterapia y se caracteriza principalmente por la generación de linfocitos T reguladores (Treg) específicos para el alérgeno implicado, la cual es inducida por citocinas como el factor transformador del crecimiento beta (TGFβ) y la interleucina (IL) 10, producidas en gran proporción por las propias células Treg.

Las células productoras de IL-10, tales como las células dendríticas y los linfocitos B, junto con las células Treg, acentúan los efectos supresores de esta citosina tal como se ha descrito en diferentes experimentos. La IL-10 suprime los linfocitos T al bloquear mediante desfosforilación las moléculas CD2, CD28 y el coestimulador inducible de señales coestimuladoras (ICOS o CD278), los cuales generan una rápida señal de transducción en cascada (19). La IL-10 también ejerce su efecto inhibitorio en los monocitos activados y en los macrófagos, suprime otras moléculas coestimuladoras y regula a la baja las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase 2 (MHC II), y de esta forma, su capacidad de presentación antigénica (20).

Por otro lado, el TGFβ es esencial para el mantenimiento de la tolerancia inmunológica, pues induce la conversión de las células T vírgenes CD4+ y CD25+ a células Treg, mediante la producción de la proteína con dominio de cabeza de tenedor 3 (*forkhead box 3*, FOXP3). La señalización iniciada por el TGFβ se requiere para la expansión *in vivo* de dichas células, así como para el mantenimiento de su capacidad inmunosupresora (21,22).

Efectos a largo plazo

Se puede decir que la tolerancia periférica de los linfocitos T se desarrolla rápidamente durante la inmunoterapia. En cuanto a la IgE específica, la inmunoterapia produce un aumento inicial, seguido de la reducción gradual y progresiva de sus niveles, fenómeno que no guarda relación directa con la mejoría de los síntomas. Además, los individuos alérgicos pueden presentar una producción alta o baja de IgG1, IgG4 e IgA. La inmunoterapia induce un aumento en la producción de IgG4 específica, la cual intercepta el alérgeno antes de que entre en contacto con la IgE específica unida a las células efectoras (mastocitos y basófilos), previniendo así su activación. No obstante, la relación entre la eficacia de la inmunoterapia y la inducción de subgrupos de IgG específica sigue siendo un aspecto controversial, pues en unos trabajos se ha registrado correlación, pero no así en otros (23).

La inmunoterapia modula de forma eficiente los umbrales para la activación de los mastocitos y los basófilos y reduce la liberación de histamina mediada por IgE, en parte por acción de las células Treg (24). A largo plazo, la inmunoterapia se asocia no solamente con una reducción de la reacción inmediata frente a la provocación con alérgenos, sino también de la reacción tardía en la mucosa respiratoria (nasal o bronquial) y en la piel (25).

Recientemente, se ha demostrado que la alergina-1, la cual contiene un inmunorreceptor inhibitorio denominado ITIM (*Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibition Motif*), que se expresa preferencialmente en los mastocitos, suprime la degranulación de los mastocitos mediada por IgE (26). En otro trabajo se observó cómo las células Treg inhibían directamente la degranulación de los mastocitos dependiente de su receptor de alta afinidad para la IgE (FcεRI) por medio del contacto entre células, lo cual involucraba la interacción entre la proteína OX40 y su ligando en las células Treg y los mastocitos, respectivamente (27).

Por último, se ha descrito un nuevo fenotipo de células B reguladoras inducidas durante la inmunoterapia, las cuales tendrían un efecto supresor sobre las células T efectoras mediante la producción del isotipo IgG4 específico (28).

En resumen, el control de la reacción inmunitaria inducida por alérgenos se logra por medio de:

- 1) la supresión de las células presentadoras de antígeno que llevan a la generación de células T efectoras;
- 2) la supresión de las células Th1 y Th2;
- 3) la supresión de la IgE específica y la inducción de la IgG4 específica;
- 4) la supresión de mastocitos, basófilos y eosinófilos,
- 5) la interacción con células tisulares y la remodelación bronquial.

Indicaciones

Teóricamente, la inmunoterapia podría aplicarse en todos los pacientes con una enfermedad mediada por IgE en quienes se haya identificado el alérgeno causal. A continuación se presentan las enfermedades con mayor evidencia sobre los beneficios de la inmunoterapia.

Asma alérgica

El asma es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la infancia y la edad adulta, y afecta, en promedio, al 10 % de la población mundial (12 % en Colombia) (8). La enfermedad se asocia con el ausentismo laboral y escolar, el déficit de atención y la muerte por exacerbaciones no controladas (29). Además, el costo económico de las hospitalizaciones, la atención de urgencias, los medicamentos y otros procesos secundarios, es muy alto (30). Se estima que alrededor de 60 a 80 % de los pacientes asmáticos son sensibles a una o varias fuentes de alérgenos. El control de los síntomas con los medicamentos disponibles no se logra del todo en muchos casos (31), lo cual desemboca en mayores costos directos e indirectos de la enfermedad asociados a las visitas a urgencias y las hospitalizaciones, el aumento de las dosis de los fármacos y el ausentismo laboral o escolar (8). Algunos estudios en Colombia muestran que la tasa de mortalidad por asma es de alrededor de 1,5 % (29), similar a la de otros países de Latinoamérica (32).

El objetivo de la inmunoterapia en el asma es reducir los síntomas y la medicación, así como preservar la función pulmonar y evitar la remodelación

bronquial, lo cual puede lograrse iniciando la inmunoterapia de forma temprana, ya que, una vez ocurre dicha remodelación, su impacto, al igual que el de cualquier otro tratamiento, es limitado.

En varias revisiones registradas en Cochrane, se ha evaluado la eficacia de la inmunoterapia en sujetos con asma. Entre 1995 y 2010, Abramson, *et al.*, publicaron tres metaanálisis que incluían cerca de 20 estudios controlados que evaluaban la eficacia de la inmunoterapia. En el primero de ellos, los autores concluyeron que era efectiva para el tratamiento del asma alérgica y que la incidencia de los efectos secundarios era baja. Dicho resultado fue sustentado en dos metaanálisis posteriores con 20 estudios adicionales (2,33), en los cuales se observó que las reacciones adversas graves ocurrían con mayor frecuencia en aquellos pacientes con asma no controlada, por lo que concluían que, al momento de la inmunoterapia, se debía evaluar este aspecto (midiendo el volumen espiratorio máximo (>80), y la frecuencia de exacerbaciones en la última semana, entre otros) y no debía suspenderse el tratamiento farmacológico hasta alcanzar la estabilidad suficiente para reducir los medicamentos de forma segura.

Indicación. Se recomienda en pacientes sensibilizados con asma persistente. La meta es el control de los síntomas en el paciente mediante el tratamiento farmacológico para evitar reacciones graves.

La Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología recomienda enfáticamente administrar la inmunoterapia, aunque se debe evitar en los pacientes con asma grave no controlada.

Rinitis y conjuntivitis alérgicas

La rinitis alérgica es una de las condiciones crónicas más comunes en el mundo (12). Según el *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)*, Colombia ocupa el quinto lugar en el mundo en cuanto prevalencia de los síntomas de rinitis y conjuntivitis alérgicas en adolescentes, y el octavo en niños. Esta condición puede deteriorar significativamente la calidad de vida de los pacientes, ya que afecta la calidad del sueño, la función cognitiva, la productividad en el trabajo, el rendimiento escolar y el bienestar psicosocial (13,34,35).

Actualmente, la mayoría de los pacientes recibe tratamiento contra los síntomas con antihistamínicos y esteroides tópicos (17,22,36-39), lo cual usualmente logra controlarlos, pero al no atacar la causa del problema, los síntomas suelen reaparecer

inmediatamente después de su suspensión (40). La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la inmunoterapia específica para el alérgeno en cuestión cuando la rinitis alérgica es persistente y no se ha controlado completamente con el tratamiento indicado, o cuando los medicamentos han sido rechazados por el paciente o han producido efectos secundarios (22,41-43). Sin embargo, en varios consensos las características de los candidatos a recibir inmunoterapia son más amplias y ello permitiría prescribirla a todos los pacientes con síntomas dependientes de IgE (40).

Las metas de la inmunoterapia en la rinitis son reducir los síntomas y las necesidades de medicación, lo cual a veces se consigue de forma total (35,44). Se ha observado que cuanto más graves sean los síntomas del paciente, mayor es el efecto clínico de este tratamiento (45,46), y que, además, tiene un efecto preventivo a largo plazo, que se prolonga hasta 15 años después de su suspensión y evita el desarrollo del asma (40).

En varios estudios se ha demostrado que, en la rinitis, la inmunoterapia es útil independientemente de la vía de administración. La vía que se seleccione depende de distintos factores, como la disponibilidad de las vacunas, la localización geográfica, el costo, y las características y preferencias del paciente (17). Varney, *et al.*, seleccionaron 28 pacientes con rinitis alérgica moderada a grave, sensibilizados a ácaros y sin mejoría con los medicamentos antialérgicos. Los pacientes se dividieron en dos grupos: uno recibió inmunoterapia y el otro placebo. Después de un año, en el grupo que había recibido inmunoterapia se había producido una reducción de 58 % de sus síntomas y de 20 % en la medicación, así como una disminución de la sensibilización a los ácaros, en tanto que, en el grupo que había recibido placebo, los síntomas mejoraron en 32 %, pero no hubo reducción en el uso de medicación ni cambio en las pruebas cutáneas (47).

En varias revisiones de Cochrane se ha evaluado la eficacia de la inmunoterapia en sujetos con rinitis alérgica (con asma o conjuntivitis o sin ellas), sensibilizados a diferentes fuentes alérgicas (polen, ambrosía, árboles, ácaros y gatos) y se ha encontrado una reducción significativa de los síntomas en comparación con los pacientes que habían recibido placebo. En ninguno de los ensayos se informaron reacciones adversas fatales (36,48). Con respecto a los efectos secundarios, entre 40 y 75 % de los pacientes puede presentar reacciones

locales leves y transitorias en el sitio de la inyección o en la mucosa oral, las cuales rara vez requieren la reducción o interrupción del tratamiento (49).

Indicación. Se recomienda en pacientes sensibilizados con rinitis o conjuntivitis alérgica persistente que no se han podido controlar con los medicamentos, o porque los pacientes no han aceptado tomarlos.

La Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología recomienda enfáticamente la administración de la inmunoterapia. En pacientes con síntomas intermitentes, depende de la gravedad de su condición y del efecto en su calidad de vida.

Alergia a himenópteros

La inmunoterapia es el tratamiento más efectivo frente a las reacciones sistémicas a las picaduras de los himenópteros (abejas, avispas, hormigas), ya que disminuye la morbilidad y la mortalidad, y mejora la calidad de vida en pacientes con alto riesgo de picaduras (50). El tratamiento previene las reacciones sistémicas en 75 a 95 % de los casos cuando se ha alcanzado la dosis de sostenimiento recomendada, en comparación con los pacientes de control no tratados con inmunoterapia, en quienes el riesgo de nuevas reacciones a las picaduras de himenópteros es de 40 a 60 % (51). Además, el efecto protector permanece hasta siete años después de finalizado el tratamiento (52).

Las siguientes son las indicaciones para la inmunoterapia en pacientes con hipersensibilidad a los himenópteros;

- Reacción alérgica sistémica y evidencia de anticuerpos específicos del tipo de IgE contra el veneno.
- Adultos con reacción local extensa a himenópteros y con alto riesgo de nueva exposición.
- Pacientes con diagnóstico de alteraciones de los mastocitos, como mastocitosis sistémica, síndrome de activación del mastocito o síndrome de activación clonal de mastocitos, y niveles de triptasa sérica mayores de 11,4 µg/ml.

La inmunoterapia no se recomienda en pacientes con pequeñas reacciones locales, adultos con reacción local extensa sin riesgo de nueva exposición ni afectación de su calidad de vida, o personas sin evidencia de anticuerpos IgE específicos contra el veneno de himenópteros.

La inmunoterapia con himenópteros se ha asociado con potenciales efectos secundarios. Son comunes las reacciones locales (en el punto

de aplicación), aproximadamente, en 50 % de los pacientes. Entre 2 y 20 % de los pacientes que reciben inmunoterapia tienen una reacción sistémica, aunque la mayoría de estas reacciones no requieren cuidados especiales y, por lo general, el paciente es dado de alta el mismo día (52). En un estudio realizado por Stoevesandt con 818 individuos (53), aproximadamente el 3 % tuvo reacción sistémica; de este porcentaje, solamente cinco pacientes presentaron los grados 2 a 4 durante la fase de inducción de la inmunoterapia. Sin embargo, los beneficios que la inmunoterapia con himenópteros ofrece a los pacientes con antecedentes de reacción sistémica superan los riesgos que su administración pueda tener.

Indicación. Se recomienda en pacientes con mediación de IgE demostrada, con reacción sistémica a himenópteros, o con reacciones locales extensas y alto riesgo de nuevas exposiciones.

La Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología recomienda enfáticamente la administración de la inmunoterapia, siempre a cargo de personal entrenado y capacitado en el manejo de reacciones sistémicas.

Dermatitis atópica

La dermatitis atópica es una enfermedad que afecta al 5 % de la población infantil y a uno de cada 100 adultos. Debido a que puede afectar gravemente la piel, en ocasiones de manera irreversible, es la enfermedad alérgica que más se asocia con trastornos psicológicos, como la poca autoestima, la depresión y la ideación suicida (54,55). Se ha observado, además, que los niños menores de dos años con dermatitis atópica tienen un riesgo seis a ocho veces mayor de desarrollar asma y otras alergias.

La inmunoterapia ha demostrado ser una alternativa terapéutica útil en esta enfermedad, ya que disminuye la necesidad de medicamentos tópicos y sistémicos que, aunque necesarios, se asocian frecuentemente con efectos secundarios cuando su uso es permanente (56).

En las últimas dos décadas, se han llevado a cabo varios estudios aleatorios controlados en los cuales se ha demostrado que un porcentaje importante de los pacientes con dermatitis atópica se puede beneficiar con esta terapia, aunque su impacto varía de acuerdo con la gravedad de la enfermedad (57-61). En un estudio en Medellín, Colombia, se observó que los pacientes con dermatitis moderada según la puntuación en el

Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), tuvieron una mayor y más significativa reducción de los síntomas en comparación con el grupo placebo, así como un aumento significativo de la IgG4 (62) y una disminución en la capacidad de activación de los basófilos (25), lo que indicaría una disminución sostenida de la reacción inflamatoria. Sin embargo, en otros estudios no se ha observado mejoría en ninguno de los grupos de participantes, lo que señala la necesidad de hacer más investigaciones, con el fin de caracterizar mejor a los pacientes que se pueden beneficiar de la inmunoterapia.

En varias publicaciones se ha reportado que algunos pacientes pueden presentar exacerbación de los síntomas cutáneos con esta terapia; no obstante, cuando la administración se hace de forma controlada, especialmente con extractos modificados, el riesgo de reacciones sistémicas se reduce considerablemente, como se observó en un estudio retrospectivo, también en Medellín, en el cual ninguno de los 114 pacientes con dermatitis, a los cuales se les aplicaron más de 1.000 inyecciones, presentó una reacción sistémica ni tuvo que abandonar la terapia debido a la exacerbación de los síntomas durante el tratamiento (63).

Indicación. Se recomienda en pacientes sensibilizados con dermatitis persistente, especialmente moderada o grave, en quienes haya una clara relación con la exacerbación por alérgenos en el ambiente.

La Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología recomienda la administración de la inmunoterapia con restricciones, ya que se requieren más estudios para establecer cuáles son los pacientes que más se benefician con este tratamiento y por cuánto tiempo.

Vías de administración

La inmunoterapia puede aplicarse por diversas vías: en parches epidérmicos, mediante aplicación directa en los ganglios linfáticos, y en la mucosa conjuntival y nasal, entre otras. Sin embargo, actualmente se cuenta con mayor evidencia científica sobre la eficacia de la aplicación por las vías subcutánea y sublingual.

Inmunoterapia subcutánea

La inmunoterapia subcutánea viene empleándose desde hace más de 100 años (64) y, actualmente, es la más utilizada a nivel mundial. Existen múltiples estudios que sustentan su eficacia, como los citados en las diferentes secciones de esta revisión

en referencia a las enfermedades estudiadas; se comentaron, igualmente, los riesgos inherentes a su aplicación (2,56,65).

Entre los requisitos mínimos para su aplicación, debe tenerse en cuenta la supervisión estrecha a cargo de personal entrenado y la disponibilidad de equipos de reanimación en caso de que se presente una reacción sistémica grave (66). Los pacientes deben permanecer bajo vigilancia durante no menos de 30 minutos en el centro médico. En cuanto a la edad, no existe un límite de edad máxima o mínima para su aplicación; sin embargo, no se aconseja su uso en menores de cinco años, excepto en casos especiales según el criterio médico.

Se estima que 6 a 12 meses son suficientes para evaluar si la terapia ha sido clínicamente útil para el paciente (16). En caso de no observarse una mejoría durante ese periodo, deberán explorarse las posibles causas, por ejemplo, nuevas sensibilizaciones o dosis insuficientes de alérgeno, y sopesar la suspensión o continuación de la inmunoterapia.

La duración total del tratamiento es de tres a cinco años, dependiendo de la reacción clínica del paciente. El tratamiento es prolongado debido a que se requiere de tiempo para generar una reacción inmunológica de memoria que puede perdurar hasta 15 años después de finalizado el tratamiento (15,67).

Los esquemas de aplicación de la inmunoterapia se dividen en la fase de inicio, la cual puede durar días o semanas, y en la de mantenimiento que, por lo general, implica una aplicación mensual durante tres a cinco años (68).

Inmunoterapia sublingual

La expresión "inmunoterapia sublingual" debería ser reemplazada por "inmunoterapia oral", pues, aunque inicialmente su presentación venía solamente en gotas de administración sublingual, actualmente también viene en atomizador y en tabletas (69). A pesar de que la inmunoterapia sublingual surgió al mismo tiempo que la inmunoterapia subcutánea, solo recientemente ha aumentado su popularidad (5-7). Con base en ocho metaanálisis que incluían estudios clínicos doble ciego y ensayos aleatorios controlados con placebo, la OMS declaró que la inmunoterapia sublingual puede considerarse una alternativa viable frente a la vía subcutánea en adultos (3). Aunque la comunidad científica europea ha aceptado y practica la inmunoterapia sublingual

(70), es importante destacar que la *Federal Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos no la recomienda, pues allí los ensayos clínicos aún están en desarrollo.

Dado que con esta forma de administración los efectos secundarios son menos frecuentes, el paciente tiene la ventaja de poder aplicarse el tratamiento en casa, después de haber sido debidamente entrenado por su médico alergólogo, y atendiendo las indicaciones sobre la conducta que se debe seguir en caso de algún efecto adverso (70). El alérgeno debe aplicarse de forma continua varios días de la semana.

Aunque hay necesidad de más estudios bien diseñados, doble ciego, que comparen directamente la administración de la inmunoterapia subcutánea con la sublingual, la mayoría de ellos parece indicar que la vía subcutánea tiene una mayor tasa de eficacia y que la mejoría clínica suele ser más rápida. Por otra parte, la administración sublingual reduce la frecuencia de efectos secundarios y puede hacerse en casa, lo cual disminuye, también, los desplazamientos del paciente a los centros de salud (71-73).

En el momento de escoger una vía de administración, es importante tener en cuenta las posibilidades de cumplimiento del tratamiento, aspecto en el que cuenta la preferencia del médico tratante, pero también, la del paciente y sus familiares en caso de ser menor de edad. En un estudio en Colombia, se observó que, independientemente de la vía de administración, el porcentaje del cumplimiento del tratamiento fue de cerca de 50 % cuando los pacientes escogían la vía de administración una vez se les explicaba en qué consistía, en comparación con quienes simplemente aceptaban la elección con base en el criterio del médico (74).

Costo-efectividad de la inmunoterapia

Según la Organización Mundial de la Salud, las alergias son un grupo de enfermedades crónicas de alto impacto en el mundo, dada su frecuencia, el alto costo de su tratamiento y el impacto en la calidad de vida de los pacientes y familiares (75). Por ello, representan un problema de salud pública que exige determinar las formas de tratamiento que resulten más costo-efectivas para los pacientes y los sistemas de salud. Como ya se señaló, en la mayoría de los casos el control total de los síntomas, especialmente del asma, no se logra con los medicamentos disponibles (31), lo cual implica

mayores costos directos e indirectos debidos a las visitas a urgencias y a las hospitalizaciones, así como al aumento de las dosis y al ausentismo laboral o escolar (8).

Ya se mencionó la información científica sobre la efectividad clínica de la inmunoterapia en el asma, la rinitis alérgica y la dermatitis atópica. Además, según varias evaluaciones económicas, la inmunoterapia específica contra el alérgeno reduce los costos del tratamiento de las alergias desde la perspectiva de la sociedad y del tercer pagador (76).

La revisión de diversos artículos publicados permite concluir que, en la mayoría de las evaluaciones económicas, se determinó que la inmunoterapia subcutánea o sublingual, especialmente en pacientes con rinitis o asma, es una medida más costo-efectiva que el tratamiento convencional con fármacos, lo cual es más evidente cuando esta relación se expresa como costo-efectividad con incrementos progresivos (77). No obstante, es importante resaltar que la heterogeneidad en la metodología de los estudios y las poblaciones estudiadas limitan la generalización de sus conclusiones. La mayoría de las revisiones sistemáticas en este campo coincide en que, si bien se encuentra un buen número de estudios, debido a sus deficiencias metodológicas solo unos pocos pueden incluirse en los metaanálisis (76). En una revisión sistemática del 2013 que hacía parte de una valoración tecnológica de la inmunoterapia para rinitis, Meadows, *et al.*, encontraron que, de las 107 evaluaciones económicas revisadas, solo 14 artículos y dos revisiones pudieron ser incluidas en el metaanálisis. Dichas publicaciones sirvieron, además, para definir variables en un modelo de Markov ajustado a las condiciones de Inglaterra. Los autores concluyeron que la inmunoterapia era más costo-efectiva que el tratamiento farmacológico convencional por sí solo (77).

La relación de costo-efectividad de la inmunoterapia depende de la duración del beneficio clínico al término del tratamiento y de los costos combinados de su uso y del tratamiento farmacológico. En el inicio de la inmunoterapia, sus costos son mayores porque se añaden mas no reemplazan los del tratamiento farmacológico convencional, pero el punto de equilibrio se consigue cuando se reduce el número de medicamentos utilizados y finaliza la inmunoterapia, lo cual varía, aunque generalmente se da a largo plazo. Esta es la razón por la cual los modelos económicos que evalúan la inmunoterapia

se proyectan en un horizonte temporal de más de tres años (78), aunque en algunos se ha llegado a proponer reducirlos, incluso, a tres meses (79).

Aunque los estudios coinciden en que la inmunoterapia es costo-efectiva desde cualquier perspectiva, la más importante es la de los pacientes, pues son ellos quienes asumen los costos indirectos de la enfermedad (ausentismo laboral o escolar), costos que según algunos estudios representarían la porción fundamental de los gastos.

Contraindicaciones

No se han encontrado contraindicaciones absolutas para la inmunoterapia; sin embargo, debe considerarse la incapacidad de algunos pacientes para manifestar los síntomas de alarma, así como las enfermedades concomitantes. Es el caso de los pacientes con trastornos psiquiátricos o de los niños menores de tres años. Tampoco se ha establecido un límite máximo de edad para su aplicación, pero antes de iniciarla, deben tenerse en cuenta las enfermedades concomitantes, con el fin de hacerles seguimiento.

El embarazo no es una contraindicación para la inmunoterapia cuando el tratamiento ya está en curso, pero se recomienda no darle inicio para evitar el riesgo de reacciones sistémicas, las cuales son más frecuentes en la fase inicial de su administración.

Consideraciones particulares sobre la inmunoterapia en Colombia

La frecuencia de enfermedades alérgicas en Colombia es alta (8,80); también, se han podido determinar las principales fuentes de alérgenos en diferentes ciudades del país (9,81). Además, se vienen adelantando trabajos de investigación sobre la inmunoterapia, entre ellos, estudios de seguridad y eficacia. Los estudios de eficacia han demostrado que la inmunoterapia puede ser útil para reducir la dosis de medicamento requerida para conseguir el control de los síntomas en pacientes con asma, rinitis, conjuntivitis y dermatitis, lo cual reduce el riesgo de efectos secundarios por el uso crónico de medicamentos (16,62,82). Asimismo, los estudios han demostrado un mejor control de los síntomas con un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes (13) y un mayor grado de cumplimiento del tratamiento.

Por otra parte, en los estudios sobre la seguridad de la inmunoterapia, se ha observado que, si su aplicación está a cargo de personal debidamente

entrenado, la frecuencia de los efectos adversos es baja (reacciones por aplicación: 1,9 %) y en la mayoría de los casos consisten en reacciones locales (1,8 %). Las reacciones sistémicas son infrecuentes (0,1 %) y hasta el momento no se han reportado muertes por esta causa en el país (63), lo cual respondería al hecho de que solo el personal experto en centros especializados se encarga de su aplicación.

Al igual que en los estudios internacionales, estos resultados permiten considerar la inmunoterapia como un tratamiento clínicamente efectivo y seguro que puede reducir de forma sustancial el costo del tratamiento global de los pacientes alérgicos.

Conflicto de intereses

Declaramos no tener conflicto de intereses.

Financiación

El presente estudio fue financiado por los autores. No se recibió aporte económico o de otro tipo de ninguna entidad pública o privada para su desarrollo.

Referencias

1. **Sawicki GS, Vilk Y, Schatz M, Kleinman K, Abrams A, Madden J.** Uncontrolled asthma in a commercially insured population from 2002 to 2007: Trends, predictors, and costs. *J Asthma*. 2010;47:574-80. <http://dx.doi.org/10.3109/02770901003792841>
2. **Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM.** Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;8:CD001186. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001186.pub2>
3. **Bousquet J, Lockey R, Malling HJ.** Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;102:558-62. [http://dx.doi.org/10.1016/S0091-6749\(98\)70271-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0091-6749(98)70271-4)
4. **Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al.** World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: Summary. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:587-93.e1-22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2011.01.038>
5. **Jutel M, Akdis CA.** Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Allergy*. 2011;66:725-32. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02589.x>
6. **Scadding G, Durham SR.** Mechanisms of sublingual immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2011;31:191-209. <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2011.02.005>
7. **Fernández-Caldas E, Baena-Cagnani CE, López M, Patiño C, Neffen HE, Sánchez-Medina M, et al.** Cutaneous sensitivity to six mite species in asthmatic patients from five Latin American countries. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 1993;3:245-9.
8. **Dennis RJ, Caraballo L, García E, Rojas MX, Rondon MA, Pérez A, et al.** Prevalence of asthma and other allergic conditions in Colombia 2009-2010: A cross-sectional study. *BMC Pulm Med*. 2012;12:17. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2466-12-17>
9. **Sánchez J, Díez S, Cardona R.** Sensibilización a aeroalérgenos en pacientes alérgicos de Medellín, Colombia. *Rev Allerg Mex*. 2012;59:139-47.
10. **van Strien RT, Koopman LP, Kerkhof M, Spithoven J, de Jongste JC, Gerritsen J, et al.** Mite and pet allergen levels in homes of children born to allergic and nonallergic parents: The PIAMA study. *Environ Health Perspect*. 2002;110:A693-8.
11. **Caudri D, Wijga AH, Smit HA, Koppelman GH, Kerkhof M, Hoekstra MO, et al.** Asthma symptoms and medication in the PIAMA birth cohort: Evidence for under and overtreatment. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22:652-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3038.2011.01193.x>
12. **Devillier P, Dreyfus JF, Demoly P, Calderon MA.** A meta-analysis of sublingual allergen immunotherapy and pharmacotherapy in pollen-induced seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *BMC Med*. 2014;12:71. <http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-12-71>
13. **Yepes-Núñez JJ, Gómez C, Espinoza Y, Cardona R.** Impacto de la inmunoterapia subcutánea con *Dermatophagoides farinae* y *Dermatophagoides pteronyssinus* sobre la calidad de vida de pacientes con rinitis y asma alérgica. *Biomédica*. 2014;34:282-90. <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v34i2.1744>
14. **Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst 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. <http://dx.doi.org/10.1067/mai.2002.121317>
15. **Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, 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. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01451.x>
16. **Sánchez J, Restrepo M, Díez S, Cardona R.** Comparación del efecto clínico de la inmunoterapia en pacientes con asma alérgica según la edad y el patrón de sensibilización. *Allerg Asma Inmunol Pediatr*. 2012;21:77-85.
17. **Burks AW, Calderón MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M, et al.** Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:1288-96.e3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.01.049>
18. **Akdis CA, Akdis M.** Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:18-27. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.11.030>
19. **Taylor A, Akdis M, Joss A, Akkoç T, Wenig R, Colonna M, et al.** IL-10 inhibits CD28 and ICOS costimulations of T cells via src homology 2 domain-containing protein tyrosine phosphatase 1. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:76-83. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2007.04.004>
20. **Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A.** Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol*. 2001;19:683-765. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.immunol.19.1.683>
21. **Huber S, Schramm C, Lehr HA, Mann A, Schmitt S, Becker C, et al.** Cutting edge: TGF-beta signaling is required for the *in vivo* expansion and immunosuppressive capacity of regulatory CD4+CD25+ T cells. *J Immunol*. 2004;173:6526-31. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.173.11.6526>

22. **Radulovic S, Wilson D, Calderón M, Durham S.** Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT). *Allergy*. 2011;66:740-52. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02583.x>
23. **Meiler F, Klunker S, Zimmermann M, Akdis CA, Akdis M.** Distinct regulation of IgE, IgG4 and IgA by T regulatory cells and toll-like receptors. *Allergy*. 2008;63:1455-63. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01774.x>
24. **Pierkes M, Bellinghausen I, Hultsch T, Metz G, Knop J, Saloga J.** Decreased release of histamine and sulfidoleukotrienes by human peripheral blood leukocytes after wasp venom immunotherapy is partially due to induction of IL-10 and IFN-gamma production of T cells. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103:326-32.
25. **Sánchez J, Cardona R.** Effect of immunotherapy on basophil activation induced by allergens in patients with atopic dermatitis. *Rev Alerg Mex*. 2014;61:168-77.
26. **Hitomi K, Tahara-Hanaoka S, Someya S, Fujiki A, Tada H, Sugiyama T, et al.** An immunoglobulin-like receptor, Allergin-1, inhibits immunoglobulin E-mediated immediate hypersensitivity reactions. *Nat Immunol*. 2010;11:601-7. <http://dx.doi.org/10.1038/ni.1886>
27. **Gri G, Piconese S, Frossi B, Manfredi V, Merluzzi S, Tripodo C, et al.** CD4+CD25+ regulatory T cells suppress mast cell degranulation and allergic responses through OX40-OX40L interaction. *Immunity*. 2008;29:771-81. <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2008.08.018>
28. **Akdis M, Akdis CA.** Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: Multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:621-31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.12.1088>
29. **Vergara C, Caraballo L.** Asthma mortality in Columbia. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998;80:55-60.
30. **Canonica GW, Passalacqua G.** Disease-modifying effect and economic implications of sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:44-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.09.037>
31. **Neffen H, Fritscher C, Schacht FC, Levy G, Chiarella P, Soriano JB, et al.** Asthma control in Latin America: The Asthma Insights and Reality in Latin America (AIRLA) survey. *Rev Panam Salud Pública*. 2005;17:191-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S1020-49892005000300007>
32. **Neffen H, Baena-Cagnani CE, Malka S, Sole D, Sepúlveda R, Caraballo L, et al.** Asthma mortality in Latin America. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1997;7:249-53.
33. **Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM.** Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151:969-74. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/151.4.969>
34. **Valovirta E, Myrseth SE, Palkonen S.** The voice of the patients: Allergic rhinitis is not a trivial disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008;8:1-9. <http://dx.doi.org/10.1097/ACI.0b013e3282f3f42f>
35. **Frew AJ, Powell RJ, Corrigan CJ, Durham SR.** Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:319-25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2005.11.014>
36. **Radulovic S, Calderón MA, Wilson D, Durham S.** Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;12:CD002893. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002893>
37. **Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N.** Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(5Suppl.):S147-334.
38. **Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al.** Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008*. *Allergy*. 2008;63 (Suppl.86):8-160. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x>
39. **Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al.** Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:466-76. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.06.047>
40. **Ciprandi G, Incorvaia C, Dell'Albani I, Masieri S, Cavaliere C, Puccinelli P, et al.** Characteristics of candidates for allergen immunotherapy. *Allergy Rhinol (Providence)*. 2013;4:e77-81. <http://dx.doi.org/10.2500/ar.2013.4.0061>
41. **Bousquet J, Schunemann HJ, Samolinski B, Demoly P, Baena-Cagnani CE, Bachert C, 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. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.07.053>
42. **Calderón MA, Frankland AW, Demoly P.** Allergen immunotherapy and allergic rhinitis: False beliefs. *BMC Med*. 2013;11:255. <http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-11-255>
43. **Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR, et al.** Clinical Practice Guideline: Allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;152(1Suppl.):S1-43. <http://dx.doi.org/10.1177/0194599814561600>
44. **Feng S, Xu Y, Ma R, Sun Y, Luo X, Li H.** Cluster subcutaneous allergen specific immunotherapy for the treatment of allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9:e86529. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0086529>
45. **Howarth P, Malling HJ, Molimard M, Devillier P.** Analysis of allergen immunotherapy studies shows increased clinical efficacy in highly symptomatic patients. *Allergy*. 2011;67:321-7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02759.x>
46. **Durham SR, Birk AO, Andersen JS.** Days with severe symptoms: An additional efficacy endpoint in immunotherapy trials. *Allergy*. 2010;66:120-3. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02434.x>
47. **Varney VA, Tabbah K, Mavroleon G, Frew AJ.** Usefulness of specific immunotherapy in patients with severe perennial allergic rhinitis induced by house dust mite: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy*. 2003;33:1076-82. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2222.2003.01735.x>
48. **Potter PC, Baker S, Fenimore B, Nurse B.** Clinical and cytokine responses to house dust mite sublingual immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;114:327-34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2014.12.015>
49. **Calderón MA, Simons FE, Malling HJ, Lockey RF, Moingeon P, Demoly P.** Sublingual allergen immunotherapy: Mode of action and its relationship with the safety profile. *Allergy*. 2012;67:302-11. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02761.x>

50. **Pesek RD, Lockey RF.** Treatment of *Hymenoptera* venom allergy: An update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014;14:340-6. <http://dx.doi.org/10.1097/ACI.00000000000000073>
51. **Ross RN, Nelson HS, Finegold I.** Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of hymenoptera venom hypersensitivity: A meta-analysis. *Clin Ther.* 2000;22:351-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918\(00\)80039-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0149-2918(00)80039-9)
52. **Boyle RJ, Elremeli M, Hockenhull J, Cherry MG, Bulsara MK, Daniels M, et al.** Venom immunotherapy for preventing allergic reactions to insect stings. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10:CD008838. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008838.pub2>
53. **Stoevesandt J, Hosp C, Kerstan A, Trautmann A.** Risk stratification of systemic allergic reactions during *Hymenoptera* venom immunotherapy buildup phase. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2014;12:244-55. <http://dx.doi.org/10.1111/ddg.12261>
54. **Yaghmaie P, Koudelka CW, Simpson EL.** Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:428-33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.10.041>
55. **Sánchez J, Páez B, Macías A, Olmos C, de Falco A.** Atopic dermatitis guideline. Position paper from the Latin American Society of Allergy, Asthma and Immunology. *Rev Alerg Mex.* 2014;61:178-211.
56. **Bae JM, Choi YY, Park CO, Chung KY, Lee KH.** Efficacy of allergen-specific immunotherapy for atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132:110-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.02.044>
57. **Bussmann C, Maintz L, Hart J, Allam JP, Vrtala S, Chen KW, et al.** Clinical improvement and immunological changes in atopic dermatitis patients undergoing subcutaneous immunotherapy with a house dust mite allergoid: A pilot study. *Clin Exp Allergy.* 2007;37:1277-85. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.2007.02783.x>
58. **Einarsson R, Dreborg S, Hammarström L, Löfkvist T, Smith CI, Svensson G.** Monitoring of mite *Dermatophagoides farinae* allergen-specific IgG and IgG subclass distribution in patients on immunotherapy. *Allergy.* 1992;47:76-82. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.1992.tb05092.x>
59. **Werfel T, Breuer K, Ruéff F, Przybilla B, Worm M, Grewe M, et al.** Usefulness of specific immunotherapy in patients with atopic dermatitis and allergic sensitization to house dust mites: A multi-centre, randomized, dose-response study. *Allergy.* 2006;61:202-5. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.00974.x>
60. **Glover MT, Atherton DJ.** A double-blind controlled trial of hyposensitization to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with atopic eczema. *Clin Exp Allergy.* 1992;22:440-6. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.1992.tb00145.x>
61. **Novak N, Bieber T, Hoffmann M, Fölster-Holst R, Homey B, Werfel T, et al.** Efficacy and safety of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with depigmented polymerized mite extract in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:925-31.e4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.08.004>
62. **Sánchez-Caraballo JM, Cardona-Villa R.** Clinical and immunological changes of immunotherapy in patients with atopic dermatitis: Randomized controlled trial. *ISRN Allergy.* 2012;2012:183983. <http://dx.doi.org/10.5402/2012/183983>
63. **Cardona R, López E, Beltrán J, Sánchez J.** Safety of immunotherapy in patients with rhinitis, asthma or atopic dermatitis using an ultra-rush buildup. A retrospective study. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2012;42:90-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2012.07.005>
64. **Noon L, Cantab BC, Eng FR.** Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet.* 1911;177:1572-3. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)78276-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)78276-6)
65. **Calderón MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S.** Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;1:CD001936. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001936.pub2>
66. **Cox L, Calderón MA.** Subcutaneous specific immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: A review of treatment practices in the US and Europe. *Curr Med Res Opin.* 2010;26:2723-33. <http://dx.doi.org/10.1185/03007995.2010.528647>
67. **Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G.** Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: A 15-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:969-75. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.08.030>
68. **Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al.** Allergen immunotherapy: A practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(1Suppl.):S1-55. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.09.034>
69. **Canonica GW, Passalacqua G.** Noninjection routes for immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:437-48. <http://dx.doi.org/10.1067/mai.2003.129>
70. **Joint Task Force on Practice Parameters, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology, Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology.** Allergen immunotherapy: A practice parameter second update. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(3Suppl.):S25-85. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2007.06.019>
71. **Di Bona D, Plaia A, Leto-Barone MS, La Piana S, Di Lorenzo G.** Efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy with grass allergens for seasonal allergic rhinitis: A meta-analysis-based comparison. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:1097-107.e2. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.08.012>
72. **Dretzke J, Meadows A, Novielli N, Huissoon A, Fry-Smith A, Meads C.** Subcutaneous and sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: A systematic review and indirect comparison. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:1361-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.02.013>
73. **Nelson HS.** Subcutaneous immunotherapy versus sublingual immunotherapy: Which is more effective? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2:144-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2013.11.018>
74. **Sánchez J.** Adherence to allergen immunotherapy improves when patients choose the route of administration: Subcutaneous or sublingual. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2015;43:436-41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2014.04.011>

75. **World Health Organization.** About chronic respiratory diseases. Fecha de consulta: 1 de febrero 2015. Disponible en: http://www.who.int/respiratory/about_topic/en/index.html
76. **Simoens S.** The cost-effectiveness of immunotherapy for respiratory allergy: A review. *Allergy*. 2012;67:1087-105. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2012.02861.x>
77. **Meadows A, Kaambwa B, Novielli N, Huissoon A, Fry-Smith A, Meads C, et al.** A systematic review and economic evaluation of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy in adults and children with seasonal allergic rhinitis. *Health Technol Assess*. 2013;17:1-322. <http://dx.doi.org/10.3310/hta17270>
78. **Bruggenjurgen B, Reinhold T, Brehler R, Laake E, Wiese G, Machate U, et al.** Cost-effectiveness of specific subcutaneous immunotherapy in patients with allergic rhinitis and allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;101:316-24. [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60498-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60498-X)
79. **Hankin CS, Cox L, Bronstone A, Wang Z.** Allergy immunotherapy: Reduced health care costs in adults and children with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:1084-91. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.12.662>
80. **Dennis R, Caraballo L, García E, Caballero A, Aristizábal G, Córdoba H, et al.** Asthma and other allergic conditions in Colombia: A study in 6 cities. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;93:568-74. [http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61265-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61265-3)
81. **Caraballo L, Puerta L, Fernández-Caldas E, Lockey RF, Martínez B.** Sensitization to mite allergens and acute asthma in a tropical environment. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1998;8:281-4.
82. **López-Piedrahita E, Sánchez-Caraballo JM, Ramírez-Girado RH, Cardona-Villa R.** Effectiveness of allergen immunotherapy in patients with vernal keratoconjunctivitis. *Rev Alerg Mex*. 2013;60:11-6.