

The effectiveness and safety of subcutaneous immunotherapy for inhalable allergens in patients with respiratory allergies

Eficacia y seguridad de la inmunoterapia subcutánea para alérgenos inhalables en pacientes con alergia respiratoria

Francisco Valle-Rodríguez,¹ Aída Inés López-García,¹ Daniela Rivero-Yeverino,¹
Chrystopherson Caballero-López,¹ José Sergio Papaqui-Tapia,¹ Israel Pablo Ruiz-Márquez,¹
Juan Jesús Ríos-López,¹ Johav Yael Sánchez-Villalobos¹

Abstract

Background: Specific immunotherapy is a treatment aimed at modifying the course of the allergic disease, with which important immunological and clinical changes are achieved.

Objective: To assess the effectiveness and safety of subcutaneous immunotherapy in patients diagnosed with respiratory allergies in the University Hospital of Puebla, Mexico.

Methods: A longitudinal, analytic, quasi-experimental study. The study was carried out with patients aged four to sixty-five years, diagnosed with allergic rhinitis or asthma, with sensitization to aeroallergens, in whom immunotherapy was started. For the effectiveness assessment, the Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test (CARAT) was used. Safety was assessed through Portnoy's Questionnaire Survey of Adverse Reactions.

Results: 59 patients were included: 72.9% were female; 23.7% of them were diagnosed with allergic rhinitis and asthma, and 76.3% were diagnosed with allergic rhinitis. The comparison of averages of the CARAT questionnaire at the beginning of the treatment and after four months of follow up showed a statistically significant positive development. An incidence of adverse local reactions of 9.03% was found; no adverse systemic reactions were reported.

Conclusions: The assessed scheme of subcutaneous immunotherapy got to significantly decrease the asthma symptoms and AR symptoms, with a desirable safety profile.

Keywords: Respiratory allergy; Inhalable allergens; Subcutaneous immunotherapy

Este artículo debe citarse como: Valle-Rodríguez F, López-García AI, Rivero-Yeverino D, Caballero-López C, Papaqui-Tapia JS, Ruiz-Márquez IP, Ríos-López JJ, Sánchez-Villalobos JY. Eficacia y seguridad de la inmunoterapia subcutánea para alérgenos inhalables en pacientes con alergia respiratoria. Rev Alerg Mex. 2019;66(3):301-307.

ORCID

Francisco Valle-Rodríguez, 0000-0002-0552-7560; Aída Inés López-García, 0000-0002-6737-5566; Daniela Rivero-Yeverino, 0000-0002-7586-2276; Chrystopherson Caballero-López, 0000-0001-9003-3006; José Sergio Papaqui-Tapia, 0000-0003-4066-5413; Israel Pablo Ruiz-Márquez, 0000-0003-4158-5693; Juan Jesús Ríos-López, 0000-0002-0769-1575; Johav Yael Sánchez-Villalobos, 0000-0002-3912-732X

¹Hospital Universitario de Puebla, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Puebla, Puebla, México

Correspondencia: Francisco Valle-Rodríguez. fvaller10@gmail.com

Recibido: 2019-04-11
Aceptado: 2019-06-13
DOI: 10.29262/ram.v66i3.617



Resumen

Antecedentes: La inmunoterapia específica es un tratamiento orientado a modificar el curso de la enfermedad alérgica y con la que se han logrado importantes cambios inmunológicos y clínicos.

Objetivo: Evaluar eficacia y seguridad de la inmunoterapia subcutánea en pacientes con diagnóstico de alergia respiratoria en el Hospital Universitario de Puebla, México.

Métodos: Estudio longitudinal, analítico, cuasiexperimental. Se incluyeron pacientes de cuatro a 65 años con diagnóstico de asma o rinitis alérgica, con sensibilización a aeroalérgenos, que iniciaron tratamiento con inmunoterapia. Para la valoración de la eficacia se utilizó el cuestionario Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test (CARAT). La seguridad se evaluó mediante el cuestionario de reacciones adversas de Portnoy.

Resultados: Se incluyeron 59 pacientes, 72.9 % fueron mujeres; 23.7 % con diagnóstico de rinitis alérgica y asma y 76.3 % con diagnóstico de rinitis alérgica. La comparación de promedios del cuestionario CARAT al inicio del tratamiento y a los cuatro meses de seguimiento mostró evolución favorable estadísticamente significativa. Se encontró una incidencia de reacciones adversas locales de 9.03 %; no se reportaron reacciones adversas sistémicas.

Conclusiones: El esquema de inmunoterapia subcutánea evaluado logra disminuir significativamente los síntomas del asma y la rinitis alérgica, con un conveniente perfil de seguridad.

Palabras clave: Alergia respiratoria, Alérgenos inhalables; Inmunoterapia subcutánea

Abreviaturas y siglas

CARAT, Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test
CSI, corticosteroides inhalados
GINA, Global Initiative for Asthma

IL, interleucina
ITE, inmunoterapia específica
LABA, beta-agonistas de acción prolongada
LTreg, linfocitos T reguladores

Antecedentes

La prevalencia de enfermedades respiratorias como el asma y la rinitis alérgica se ha incrementado durante las últimas décadas, tanto en niños como en adultos; es notoria la alta prevalencia de etiología alérgica corroborada por la sensibilización ante alérgenos inhalables.^{1,2,3}

El asma es el trastorno respiratorio crónico más frecuente en el mundo. De naturaleza heterogénea, se caracteriza por inflamación crónica de las vías aéreas y limitación variable del flujo aéreo espiratorio; causa síntomas como sibilancias, dificultad respiratoria, opresión torácica y tos, que varían a lo largo del tiempo y en intensidad. Según los síntomas y uso de medicación de rescate, se consideran tres niveles de control:

- Bien controlado.
- Parcialmente controlado.
- No controlado.

La gravedad del asma se puede evaluar acorde con el tratamiento propuesto por la Global Initiative for Asthma (GINA), de modo que asma leve es aquella que se controla con el tratamiento del paso 1 o 2, es decir, con el empleo de medicación sintomática a demanda o con tratamiento de control de baja intensidad como corticosteroides inhalados (CSI), antagonistas de los leucotrienos o cromonas. El asma moderada es la que se logra controlar con tratamiento del paso 3, como CSI + LABA (betaagonistas de acción prolongada). El asma grave requiere tratamiento del paso 4 o 5, por ejemplo, dosis altas de CSI/LABA, corticosteroides orales o anticuerpos monoclonales.^{4,5}

La rinitis alérgica es uno de los padecimientos alérgicos con mayor prevalencia en el mundo, con gran repercusión en la calidad de vida. Los síntomas cardinales conocidos como “tétrada rinitica” son rinorrea hialina anterior o posterior, obstrucción nasal,

prurito nasal u ocular y estornudos en salva. En función de la duración de los síntomas, acorde con las guías ARIA 2008 se clasifica en:

- Intermittente, menos de cuatro días por semana o menos de cuatro semanas consecutivas en un año.
- Persistente, más de cuatro días a la semana y más de cuatro semanas consecutivas en un año.

Según la severidad de la sintomatología se clasifica en:

- Leve, cuando los síntomas no alteran el descanso ni las actividades cotidianas.
- Moderada-severa, cuando los síntomas son molestos o interfieren con las actividades cotidianas o el descanso.^{6,7}

El abordaje diagnóstico-terapéutico del asma y la rinitis alérgica debe ser integral y multidisciplinario, abarcando tres áreas: prevención, control farmacológico de síntomas y tratamiento etiológico (inmunoterapia específica). Las medidas de control ambiental pueden ayudar a disminuir la exposición a alérgenos ambientales, mientras que la farmacoterapia con antihistamínicos, corticosteroides, broncodilatadores o antileucotrienos puede contribuir con la resolución de los síntomas, pero no alteran el curso de la enfermedad. La inmunoterapia específica (ITE) consiste en la aplicación de dosis gradualmente incrementadas de extractos alérgicos y es considerada la única medida terapéutica que tiene la capacidad de modificar el curso de la enfermedad alérgica.^{1,2,4,5}

La era moderna de la inmunoterapia comenzó en 1911, cuando Leonard Noon describió la “vacunación contra toxinas aerogénicas”. Los síntomas de la fiebre del heno disminuían con la inoculación de extractos de pólenes, cuyo uso estaba basado en el conocimiento empírico hasta la década de 1960, momento en que el descubrimiento de la inmunoglobulina E y los avances en diversas áreas de la Inmunología dieron paso a un mejor entendimiento de la enfermedad alérgica.^{8,9}

Investigaciones sobre las alteraciones del sistema inmune en enfermedades alérgicas han logrado grandes avances en la comprensión de los mecanismos terapéuticos de la ITE. Se sabe que en los procesos alérgicos existe disregulación entre los

perfiles de citocinas Th1 y Th2, lo cual repercute en activación de distintas líneas celulares y posteriores mecanismos efectores. Por ejemplo, en el perfil Th2 predominan la interleucina (IL) 4, principal promotor del cambio de isotipo a IgE, y la IL5, principal factor responsable del crecimiento y diferenciación de eosinófilos. En tanto, en el perfil Th1 predominan la IL2, que induce la maduración y activación de linfocitos T reguladores; la IL12, que promueve el desarrollo de perfil Th1 y suprime la proliferación de linfocitos tipo Th2; y el IFN α , que detiene la producción de IgE e induce la diferenciación de los linfocitos T CD4 hacia un perfil Th1, inhibiendo el desarrollo del perfil Th2.

En este sentido, se han descrito varios cambios inmunológicos debidos al uso de la inmunoterapia subcutánea. Se ha demostrado un incremento inicial de IgE específica durante los primeros meses del tratamiento, al que sigue un descenso subsecuente y gradual. También se ha observado incremento sérico de IgG específica, particularmente de las subclases IgG1 e IgG4 desde los primeros cuatro meses de uso de inmunoterapia. Inicialmente se pensó que la función de los anticuerpos IgG era bloquear la activación de mastocitos y basófilos compitiendo con la IgE por los alérgenos, pero recientemente se ha propuesto que la IgG4 puede inhibir la presentación de antígenos alérgicos mediada por CD23 a células T. La ITE induce un estado de tolerancia alérgica alterando la memoria alérgeno-específica, así como la respuesta de linfocitos T y B hacia los alérgenos con la participación de linfocitos T reguladores (LTreg) e IL10. Se sabe que la ITE logra inducir el desarrollo y activación de LTreg CD4+CD25+ productoras de IL10 con capacidad supresora, por lo que la estimulación de LTreg es considerada el evento cardinal de la inmunoterapia. De este modo, la ITE cumple una importante función en el tratamiento de la patología alérgica, modulando al sistema inmune y reduciendo gradualmente la severidad de la respuesta.^{2,10,11,12}

Aunque actualmente se utiliza la ITE como tratamiento de múltiples entidades alérgicas, es importante tomar en cuenta que la evidencia hasta el momento respalda su uso en tres padecimientos: asma alérgica, rinitis alérgica e hipersensibilidad a himenópteros. Por otra parte, aunque se encuentran en desarrollo diversas vías de administración de inmunoterapia como la intralinfática, epicutánea o intradérmica, las únicas validadas son la subcutánea y

la sublingual; la primera se considera el estándar de oro para el tratamiento específico de los tres padecimientos mencionados.^{13,14}

El perfil de seguridad de la ITE subcutánea ha sido evaluado en numerosos ensayos clínicos, en general se ha demostrado que este tratamiento es seguro en pacientes con rinitis alérgica y asma leve a moderada, siempre y cuando sea administrado por médicos con experiencia en inmunoterapia y capacitados para el manejo de reacciones adversas y anafilaxia.¹⁵

La ITE subcutánea ha sido evaluada de diversas maneras, utilizando instrumentos de medición clínicos como cuestionarios sobre frecuencia y severidad de los síntomas. Se ha descrito que la ITE subcutánea administrada a pacientes con rinitis alérgica o asma con sensibilización a alérgenos inhalables logra una mejoría clínica significativa, con reducción de los síntomas y del número de exacerbaciones.^{16,17,18}

La eficacia clínica de la ITE subcutánea en pacientes con alergia respiratoria puede ser valorada con parámetros clínicos mediante el uso de cuestionarios validados, como el Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test (CARAT), que permite cuantificar el control de los síntomas de rinitis, asma o ambos padecimientos. En estudios longitudinales, el CARAT demostró ser confiable y sensible al cambio en el control de los síntomas de rinitis o asma al paso del tiempo.^{19,20}

En cuanto a la evaluación de la seguridad de la inmunoterapia, se ha utilizado el sistema de gradación de las reacciones adversas propuesto por la World Allergy Organization, que permite clasificar los efectos adversos que podrían atribuirse al uso de inmunoterapia subcutánea.

En una revisión reciente se reportó que la incidencia de reacciones adversas sistémicas fue menor a 0.2 %, mientras que un metaanálisis Cochrane que evaluó ITE subcutánea en asma alérgica encontró que la incidencia de reacciones sistémicas por paciente varía de 5 a 7 %, estimándose además que la probabilidad de reacciones casi fatales es de aproximadamente 1:1 000 000 aplicaciones.

Otra escala útil para valoración de efectos adversos asociados con inmunoterapia subcutánea es la propuesta por el método Portnoy, que otorga una puntuación de 0 a 6, asignando un valor numérico a las reacciones adversas locales y sistémicas acorde con su severidad. Se ha repor-

tado asociación significativa entre la presencia de efectos locales y la posterior aparición de efectos sistémicos, pudiendo predecir manifestaciones sistémicas tanto en la fase de inducción como en el mantenimiento, por lo que se sugiere seguimiento estrecho del paciente que manifieste algún tipo de reacción adversa.^{15,21,22,23}

En México se cuenta con la Guía Mexicana de Práctica Clínica de Inmunoterapia, que recopila la evidencia publicada hasta 2011 relativa al uso de dicho tratamiento. No obstante, son pocos los estudios que se han dado a la tarea de evaluar esquemas de inmunoterapia basados en las recomendaciones de la mencionada guía.²³

Objetivo

Evaluar la eficacia y seguridad del esquema de inmunoterapia subcutánea utilizado en el Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Puebla, Puebla, derivado del propuesto por la Guía Mexicana de Práctica Clínica de Inmunoterapia para alérgenos inhalables en pacientes incidentes con diagnóstico de alergia respiratoria.

Métodos

Estudio longitudinal, analítico, cuasiexperimental, prospectivo. Se incluyeron pacientes incidentes con edades entre cuatro y 65 años, de uno y otro sexos, durante un periodo de 10 meses, con diagnóstico reciente de asma o rinitis alérgica, con evidencia de sensibilización a aeroalérgenos mediante pruebas de punción cutánea o IgE sérica específica y que aceptaron iniciar tratamiento con inmunoterapia subcutánea, previo consentimiento informado.

La eficacia fue evaluada mediante parámetros clínicos (frecuencia y severidad de los síntomas) con CARAT y la seguridad de la inmunoterapia se determinó con la descripción de las reacciones adversas locales o sistémicas asociadas con su utilización, acorde con la escala de Portnoy.

Las mediciones se efectuaron al inicio del tratamiento con inmunoterapia, a los dos y cuatro meses de seguimiento, calculando comparación de promedios por *t* de Student, considerando un valor de *p* < 0.05 como estadísticamente significativo. Todos los procedimientos fueron realizados con apego a las normas éticas, Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y la Declaración de Helsinki.

Resultados

Se incluyeron 59 pacientes, de los cuales 43 (72.9 %) fueron mujeres y 16 (27.1 %), hombres. La edad promedio fue de 27.9 años, con desviación estándar de 15.9; 23.7 % de los pacientes presentó diagnóstico de rinitis alérgica y asma, mientras que 76.3 % cursó únicamente con rinitis alérgica. El promedio de puntuación del cuestionario CARAT previo al tratamiento, a los dos y a los cuatro meses de iniciada la inmunoterapia subcutánea fue de 4.22, 9.49 y 15.41, respectivamente; al comparar la puntuación inicial con la de la última medición mediante *t* para muestras relacionadas se obtuvo un valor estadísticamente significativo (< 0.05) (figura 1). Se reportó una incidencia global de reacciones adversas locales de 9.03 %, de las cuales 93.75 % fue grado 0 (eritema local y pápula) y 6.25 % grado 1 (pápula y eritema extendido o urticaria). El promedio de reacciones adversas locales al inicio de la inmunoterapia fue de 15.25 %, mientras que a los cuatro meses de seguimiento fue de 1.69 %. No se reportaron efectos adversos sistémicos, anafilaxia ni fatalidades.

Discusión

El asma y la rinitis alérgica son padecimientos cuya incidencia mundial ha mostrado un importante incremento en las últimas décadas; repercuten gravemente en la calidad de vida del paciente y en costos de servicios de salud.^{1,2,3} Hasta 80 % de los pacientes con estas patologías respiratorias presenta etiología alérgica, por lo que se ha descrito que la inmunoterapia específica es un tratamiento orientado a modificar

el curso de la enfermedad, logrando importantes cambios inmunológicos y clínicos. Sin embargo, se cuenta con pocos estudios disponibles que evalúen el tratamiento en pacientes polisensibilizados, en quienes por la propia naturaleza de su sensibilización múltiple se requiere inmunoterapia con más de un antígeno. Aunque existe claridad respecto a la prescripción de inmunoterapia con un solo antígeno, hasta el presente estudio no se contaba con documentos relativos a la implementación de la Guía Mexicana de Inmunoterapia para pacientes polisensibilizados.^{4,10,21}

De acuerdo con los resultados obtenidos, el esquema de inmunoterapia administrado en el Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Puebla demostró ser eficaz en la modificación positiva de criterios clínicos, de acuerdo con un método de evaluación validado y estandarizado como el cuestionario CARAT, implementado con anterioridad en diversos estudios.^{13,19,20,21} Congruentemente con lo citado, la seguridad fue evaluada mediante un instrumento de medición adecuadamente caracterizado, el Portnoy, que demostró una seguridad similar a la mencionada en la literatura, en la que se ha descrito 0.6 a 30.2 % de reacciones adversas locales.^{24,25}

Los resultados presentados son concordantes con revisiones sistemáticas previas, en las que se ha demostrado que la inmunoterapia subcutánea provee reducción importante de los datos clínicos de asma o rinitis alérgica, con cambios significativos en cuestionarios de evaluación de síntomas y con un bajo riesgo de reacciones adversas.^{25,26}

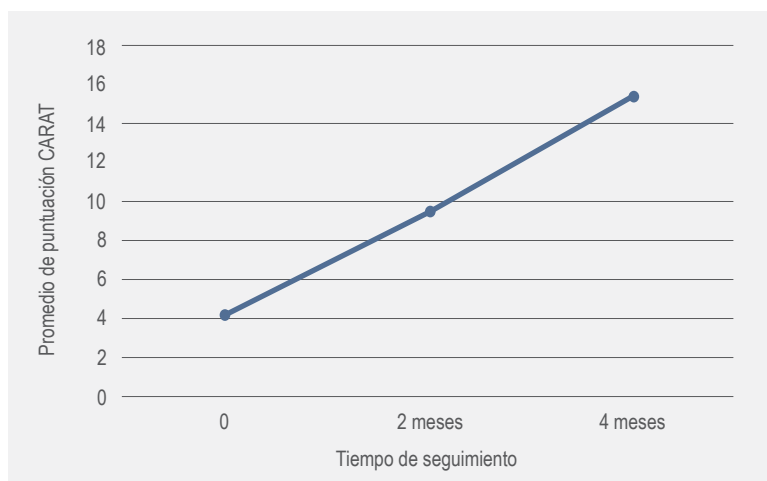


Figura 1. Eficacia de inmunoterapia subcutánea evaluada por puntuación del Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test (CARAT).

Conclusiones

El esquema de inmunoterapia subcutánea utilizado en el Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Universitario de Puebla, derivado del propuesto por la Guía Mexicana de Práctica Clínica de Inmuno-

terapia, logra disminuir significativamente los síntomas de asma o rinitis de etiología alérgica, por lo que consideramos que es eficaz con un conveniente perfil de seguridad, como lo sugiere el nivel de evidencia y recomendación derivado del presente estudio.

Referencias

1. Eifan AO, Calderón MA, Durham SR. Allergen immunotherapy for house dust mite: clinical efficacy and immunological mechanisms in allergic rhinitis and asthma. *Expert Opin Biol Ther.* 2016;13(11):1543-1556. DOI 10.1517/14712598.2013.844226
2. Roche A, Wise SK. Subcutaneous immunotherapy. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014;4(Suppl 2):51-54. DOI: 10.1002/alr.21382
3. Moral A, Pola J, Feo F. Principales alérgenos de interior. En: Peláez A, Dávila I, editores. *Tratado de alergología.* España: Ergon; 2007.
4. Larenas-Linnemann D, Salas-Hernández J, Vázquez-García JC, Ortiz-Aldana I, Fernández-Vega M, Del Río-Navarro BE, et al. Guía Mexicana del Asma 2017. *Rev Alerg Mex.* 2017;64(Supl 1): s11-s128. DOI: 10.29262/ram.v64i0.272
5. Global strategy for asthma management and prevention. EE. UU.: Global Initiative for Asthma; 2016. Disponible en: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/wmsGINA-2017-main-report-final_V2.pdf
6. Larenas-Linnemann D, Mayorga-Butrón JL, Sánchez-González A, Ramírez-García A, Medina-Ávalos M, Figueroa-Morales MA, et al. ARIA México 2014. Adaptación de la Guía de Práctica Clínica ARIA 2010 para México. Metodología ADAPTE. *Rev Alerg Mex.* 2014;61(Supl 1):S3-S116. Disponible en: <http://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/52/94>
7. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, 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. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x
8. Passalacqua G, Canonica GW. Allergen immunotherapy: history and future developments. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016;36(1):1-12. DOI: 10.1016/j.iac.2015.08.001
9. Fitzhugh DJ, Lockey RF. History of immunotherapy: the first 100 years. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2011;31(2):149-157. DOI: 10.1016/j.iac.2011.03.003
10. Nelson H. Injection immunotherapy for inhalant allergens. En: Adkinson F, Bochner B, Burks W, Busse W, Holgate S, Lemanske R, et al., editores. *Middleton's allergy principles and practice.* EE. UU.: Elsevier; 2014.
11. Cardona R, Rojas W. Mecanismos básicos de las alergias. En: Rojas MW, Anaya CJM, Aristizabal BB, et al, editores. *Inmunología de rojas.* Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2015.
12. Martín-Muñoz M, Pineda F, Muiños T, Fontan M, Nevot S, Bosque M, et al. Changes in IL-10 and specific antibodies associated to successful dermatophagoides pteronyssinus immunotherapy in children during the first year of treatment. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2013;41(1):4-10. DOI: 10.1016/j.aller.2011.12.005
13. Yukselen A, Kendirli SG, Yilmaz M, Altintas DU, Karakoc GB. Effect of one year subcutaneous and sublingual immunotherapy on clinical and laboratory parameters in children with rhinitis and asthma: a randomized, placebo controlled, double blind, double dummy study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;157(3):288-298. DOI: 10.1159/000327566
14. Senti G, Kündig TM. Novel delivery routes for allergy immunotherapy: intralymphatic, epicutaneous, and intradermal. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016;36(1):25-37. DOI: 10.1016/j.iac.2015.08.006
15. Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, Passalacqua G. Speaking the same language: the World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(3):569-574. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.10.060

16. Karakoc-Aydiner E, Eifan AO, Baris S, Gunay E, Akturk H, Akkoc T, et al. Long-term effect of sublingual and subcutaneous immunotherapy in dust mite–allergic children with asthma/rhinitis: a 3-year prospective randomized controlled trial. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015;25(5):334-342. Disponible en: <http://www.jiaci.org/issues/vol25issue5/3.pdf>
17. Lee JH, Kim SC, Choi H, Jung CG, Ban GaY, Shin Y, et al. Subcutaneous immunotherapy for allergic asthma in a single center of Korea: efficacy, safety and clinical response predictors. *J Korean Med Sci.* 2017;32(7):1124-1130. DOI: 10.3346/jkms.2017.32.7.1124
18. Frew A, Smith H. Inmunoterapia específica de alérgeno. En: O’Hehir R, Holgate S, Sheikh A, editores. Middleton. *Alergología esencial.* México: Elsevier; 2017.
19. Azevedo P, Correia-De Sousa J, Bousquet J, Bugalho-Almeida A, Del Giacco SR, Demoly P, et al. Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test (CARAT): dissemination and applications in primary care. *Prim Care Respir J.* 2013;22(1):112-126. DOI: 10.4104/pcrj.2013.00012
20. Fonseca JA, Nogueira-Silva L, Morais-Almeida M, Azevedo L, Sa-Sousa A, Branco-Ferreira M, et al. Validation of a questionnaire (CARAT10) to assess rhinitis and asthma in patients with asthma. *Allergy.* 2010;65(8):1042-1048. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02310.x
21. Álvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling HJ, Valovirta E, et al. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy.* 2006;61(Suppl 82):1-20. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.01219_1.x
22. Rottem M, Egbarya A. Subcutaneous immunotherapy in Northern Israel: efficacy and safety. *Isr Med Assoc J.* 2014;16(9):539-543. Disponible en: <https://www.ima.org.il/FilesUpload/IMAJ/0/92/46407.pdf>
23. Larenas-Linnemann D, Ortega-Martell J, Del Río-Navarro B, Rodríguez-Pérez N, Arias-Cruz A, Estrada A, et al. Guía Mexicana de Práctica Clínica de Inmunoterapia 2011. *Rev Alerg Mex.* 2011;58(1):16-21. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-alergia-mexico-336-articulo-guia-mexicana-practica-clinica-inmunoterapia-X0002515111209882>
24. Caminati M, Dama AR, Djuric I, Montagni M, Schiappoli M, Ridolo E, et al. Incidence and risk factors for subcutaneous immunotherapy anaphylaxis: the optimization of safety. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;11(2):233-245. DOI: 10.1586/1744666X.2015.988143
25. Erekosima N, Suarez-Cuervo C, Ramanathan M, Kim JM, Chelladurai Y, Segal JB, et al. Effectiveness of subcutaneous immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *Laryngoscope.* 2014;124(3):616-627. DOI: 10.1002/lary.24295
26. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(8):CD001186. DOI: 10.1002/14651858.CD001186.pub2