

Allergen extracts for immunotherapy in Latin America

Extractos alergénicos para inmunoterapia en Latinoamérica

Ricardo Cardona,¹ Andrés Sánchez,^{2,3,4} Désirée Larenas-Linnemann,⁵ Edgardo Járes,⁶ Jorge Sánchez^{1,2,3}

Abstract

Background: The Latin American Society of Allergy, Asthma, and Immunology (SLAAI) presents a document about the use of immunotherapy (IT) in Latin America, where administration patterns, indications and contraindications, effects on health, adverse events and socioeconomic impact are reviewed.

Objective: To review publications analyzing the use of IT in Latin America.

Methods: A literature review was carried out in order to identify works addressing IT in Latin America. This review was focused on practical scientific information available on IT in the region, and a parallel comparison was made with practices observed in the United States and European countries.

Results: Of the 21 Latin American countries included, only 9 had original articles meeting the selection criteria; a total of 82 articles were selected, most of them from Brazil and Mexico. Most widely used allergenic extracts in Latin America tropical and subtropical regions were those of mites and pollen.

Conclusion: Although it is true that there are huge challenges for the future of IT in Latin America, studies on subcutaneous IT and sublingual IT are increasing, but most of them are retrospective and some have design bias, and more prospective studies are therefore required, using internationally validated scales for clinical evaluation.

Keywords: Extracts; Allergen; Immunotherapy; Subcutaneous; Sublingual

Este artículo debe citarse como: Cardona R, Sánchez A, Larenas-Linnemann D, Járes E, Sánchez J. Extractos alergénicos para inmunoterapia en Latinoamérica. Rev Alerg Mex. 2018;65(1):25-40

ORCID

Ricardo Cardona, 0000-0002-7428-2413; Andrés Sánchez, 0000-0001-7460-3427; Désirée Larenas-Linnemann, 0000-0002-5713-5331; Edgardo Járes, 0000-0001-9411-0582; Jorge Sánchez, 0000-0001-6341-783X

¹Universidad de Antioquia, Servicio Alergología Clínica. Grupo de Alergología Clínica y Experimental, Medellín, Antioquia, Colombia

²Universidad de Cartagena, Instituto para la investigación inmuno-lógica, Grupo de Inmunogenética y Alergia Experimental, Cartagena de Indias, Colombia

³Fundación para el Desarrollo de las Ciencias Médicas y Biológicas, Cartagena de Indias, Colombia

⁴Corporación Universitaria Rafael Núñez, Departamento de Inmunología, Cartagena de Indias, Colombia

⁵Hospital Médica Sur, Ciudad de México, México

⁶Fundación LIBRA, Buenos Aires, Argentina

Correspondencia: Ricardo Cardona.

rcv2016udea@gmail.com

Recibido: 2017-06-20

Aceptado: 2018-01-16

DOI: 10.29262/ram.v65i1.287



Resumen

Antecedentes: La Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología (SLAAI) presenta un documento acerca del uso de la inmunoterapia en Latinoamérica en el que se revisan los patrones de administración, indicaciones y contraindicaciones, efectos sobre la salud, eventos adversos e impacto socioeconómico.

Objetivo: Revisar las publicaciones que abordaron el uso de la inmunoterapia en América Latina.

Métodos: Se llevó a cabo revisión de la literatura para identificar trabajos enfocados en la inmunoterapia en América Latina. Esta revisión se enfocó en la información científica práctica disponible en la región sobre la inmunoterapia y se realizó un paralelo a lo observado en Estados Unidos y países europeos.

Resultados: De los 21 países latinoamericanos incluidos, solo nueve tenían artículos originales que cumplían con los criterios de selección; en total se seleccionaron 82 artículos, la mayoría de Brasil y México. Los extractos alergénicos más utilizados fueron los de ácaros y polen en las regiones tropicales y subtropicales de América Latina.

Conclusión: Si bien hay grandes desafíos para el futuro de la inmunoterapia en América Latina y los estudios de inmunoterapia subcutánea e inmunoterapia sublingual están aumentando, la mayoría son retrospectivos y algunos con sesgo de diseño, por lo que se requieren más trabajos prospectivos en los que se utilicen escalas validadas internacionalmente para la evaluación clínica.

Palabras clave: Extractos; Alérgeno; Inmunoterapia; Inmunoterapia subcutánea; Inmunoterapia sublingual

Abreviaturas y siglas

BMVR, extractos bacterianos mixtos de las vías respiratorias	HSP65, <i>heat shock proteins</i>
CeID, células dendríticas	IT, inmunoterapia
CFP, cultivo de proteínas filtradas	ITLC, inmunoterapia local conjuntival
CMH, complejo mayor de histocompatibilidad	ITNT, inmunoterapia nasal tópica
CpG, oligodeoxinucleótidos	ITSC, inmunoterapia subcutánea
dxCeID, CeID tratadas con dexametasona	ITSL, inmunoterapia sublingual
EAC, ensayos aleatorios controlados	LPS, lipopolisacáridos
EAV, Escala Análoga Visual	SLAAI, Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología
HDM, mezclas de ácaros de polvo	WAO, World Allergy Organization

IT, inmunoterapia
ITLC, inmunoterapia local conjuntival
ITNT, inmunoterapia nasal tópica
ITSC, inmunoterapia subcutánea
ITSL, inmunoterapia sublingual
LPS, lipopolisacáridos
SLAAI, Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología
WAO, World Allergy Organization

Antecedentes

Durante más de 100 años, la inmunoterapia (IT) con alérgenos se ha utilizado en varias enfermedades alérgicas como herramienta terapéutica. Su eficacia se ha demostrado en la mejoría de condiciones alérgicas como la hipersensibilidad a picadura de insectos, asma alérgica, rinitis y conjuntivitis, entre otras. A pesar de la eficacia de las vacunas y que las reacciones adversas han sido reconocidas y descritas en varias publicaciones en Europa y Estados Unidos de América, poco se sabe sobre la eficacia y la seguridad de la inmunoterapia en otras regiones. El

objetivo de este estudio es revisar las publicaciones que abordan estos temas en América Latina.

Métodos

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura para identificar trabajos enfocados en la inmunoterapia en América Latina. Por separado se exploraron las publicaciones indexadas en PubMed, LILACS, EMBASE, SAGE y SCOPE hasta julio de 2016 y posteriormente los resultados se combinaron para eliminar las duplicaciones. La estrategia de búsqueda incluyó artículos en español, inglés y portugués,

con las palabras clave “inmunoterapia” y “alérgeno” y el nombre de cada país de América Latina (Méjico, Argentina, Colombia, Brasil, Cuba, Venezuela, Chile, Bolivia, Costa Rica, Guatemala, Haití, Honduras, Uruguay, Paraguay, Perú, Salvador, Panamá, Nicaragua, Jamaica, República Dominicana y Belice). Fueron usadas como palabras clave “seguridad”, “eficacia” y “efectividad”.

Los criterios de inclusión fueron estudios de investigación originales que evaluaron la seguridad, la eficacia, la efectividad y las investigaciones experimentales sobre IT. Se incluyeron ensayos aleatorios controlados (EAC), series de casos, estudios observacionales, experimentales y de cohortes. Para evitar omitir estudios, todos los resúmenes fueron evaluados independientemente por dos autores. La información extraída de los artículos fue el número de pacientes tratados, los alérgenos utilizados y su vía de administración, la duración del tratamiento, el diagnóstico, la evaluación de la respuesta clínica, el número y el tipo de reacciones adversas. También se incluyeron resúmenes con información completa sobre objetivos, metodología y resultados.

Los criterios de exclusión fueron artículos de revisión, artículos originales sin información suficiente para obtener conclusiones sobre la efectividad o reacciones adversas y estudios en los que los datos no se presentaron en forma completa.

Se evaluó la calidad de los artículos originales en cuanto al riesgo de sesgo siguiendo la descripción de Higgins *et al.*¹ Se excluyeron aquellos que mostraron un alto riesgo de sesgo. La calidad de la evaluación se revisó para elegibilidad y calificó de forma independiente por dos autores. Un tercer autor resolvió las discrepancias.

Resultados y discusión

Artículos seleccionados

Los resultados se presentaron como una revisión sistemática ya que la información obtenida no permitió llevar a cabo un metaanálisis. Con las búsquedas en las bases de datos se identificaron 272 artículos después de la exclusión de duplicados (44 artículos), 177 en PubMed y 139 en LILACS (1). Se seleccionaron 76 artículos de PubMed y LILACS y seis de otras bases de datos (EMBASE, SAGE, SCOPE), para un total de 82 artículos. De acuerdo con el título y resumen disponible en línea, 28 artículos adicionales podrían haber servido en esta revisión, pero no pudi-

mos acceder a los textos completos de 16 y 12 solo disponían de versión impresa.

De los 21 países latinoamericanos incluidos, solo nueve tenían artículos originales que cumplían con los criterios de inclusión, la mayoría de Brasil y Méjico, con un total de 44. No se encontraron estudios publicados en Ecuador, Belice, Guatemala, Honduras, Salvador, Nicaragua, Haití, República Dominicana, Puerto Rico, Jamaica, Guyana, Bolivia, Paraguay y Uruguay. Los países y el número de artículos incluidos se describen en la figura 1.

Características generales de los extractos alergénicos

Las características generales de los artículos se presentan en la figura 2, los cuales son clasificados según sus objetivos. Los extractos alergénicos más utilizados fueron los de ácaros y polen, en las regiones tropicales y subtropicales de América Latina. En la mayoría de los estudios mexicanos se utilizó mezclas de ácaros de polvo (HDM, por sus siglas en inglés), polen y extractos de hongos. Sin embargo, las fuentes de alérgenos era muy diversa y en un estudio incluso se usó histamina bajo el nombre de IT. La “inmunoterapia con histamina” fue empleada por Rincón *et al.*² en el tratamiento de 16 pacientes con urticaria. De acuerdo con este estudio, después de casi cinco meses de seguimiento los pacientes presentaron una reducción de 60 % de las exacerbaciones en comparación con el periodo de pretratamiento. Sin embargo, no utilizaron escalas estándarizadas para evaluar esta disminución, no hubo grupo control y no registraron la medicación utilizada; por ese motivo, el uso de histamina como “inmunoterapia alérgica” podría ser considerado polémico.

Dos estudios en enfermedades respiratorias reportaron haber empleado vacunas de ácaros con o sin mezcla de bacterias^{3,4}. Adicionalmente, otra investigación presentó una vacuna con lisados bacterianos con vitamina C para la prevención de enfermedades respiratorias.⁵

Se observaron diferencias relevantes entre los países respecto al tipo de extracto. En Méjico, en la mayoría de las ocasiones se utilizaron extractos acuosos, algunos fabricados en el mismo país y otros en Estados Unidos. Además, la mayoría de las investigaciones (90 %) en Colombia, Argentina y Brasil se realizaron con extractos modificados.

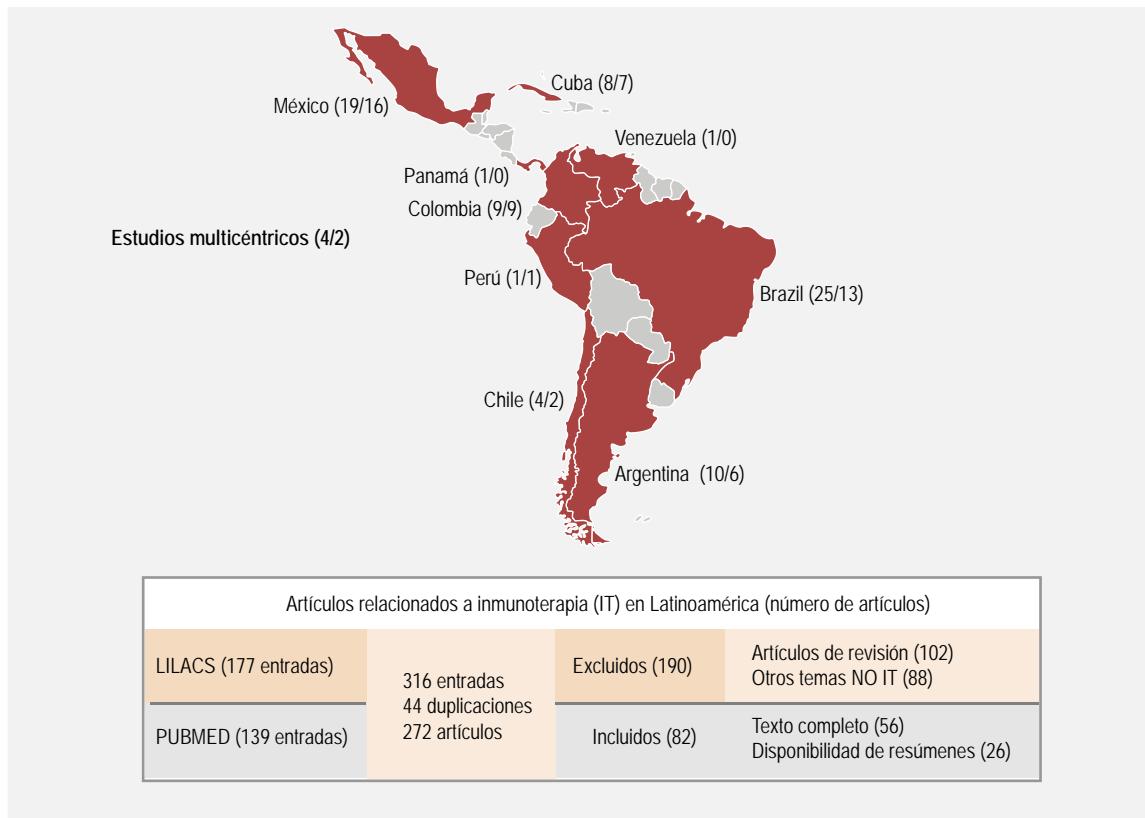


Figura 1. Diagrama de flujo y artículos por país en América Latina: México 19, Brasil 25, Argentina 10, Colombia 9, Cuba 8, Venezuela 1, Chile 4, Perú 1 y Panamá 1. Dos artículos multicéntricos.

La vía subcutánea fue la más utilizada (en 70 % de los artículos analizados), pero también se emplearon las administraciones sublingual, nasal y conjuntival (figura 3). En cuanto a la administración de la IT, en la mayoría de los países esta intervención fue administrada bajo la supervisión del alergólogo, pero los resultados de un cuestionario mostraron que en nueve de los 11 países la IT puede ser administrada por médicos generales; excepto en Venezuela y Paraguay solo están autorizados los alergólogos.⁶

Conclusiones del Comité SLAAI sobre los extractos alergénicos

Se identificó alta heterogeneidad en el tipo de extractos utilizados para IT en América Latina, sin embargo, el principal extracto alergénico en todos los países son los ácaros y la vía subcutánea es empleada con mayor frecuencia.

Seguridad

La seguridad de la IT en América Latina se evaluó en múltiples estudios (figura 4), la mayoría de los cuales fueron observacionales retrospectivos. El objetivo principal de los ensayos fue valorar las reacciones adversas graves, mientras que algunos se centraron en la efectividad y reacciones locales y sistémicas secundarias, con detalle suficiente como para ser incluidos en esta revisión.

Cardona *et al.*⁷ describieron a 575 pacientes que recibieron 7256 inyecciones con extracto de HDM (725 de dosis de inicio y 6533 dosis de mantenimiento) durante aproximadamente cuatro años. El rango de edad fue de 1 a 83 años. La IT se administró por enfermedad respiratoria en 544 sujetos y por dermatitis atópica en 101. Se hallaron 27 pacientes (4.6 %) que experimentaron 139 reacciones (reacciones/inyecciones: 1.9 %); 22 pacientes presentaron 134 reacciones locales (reacciones/inyecciones

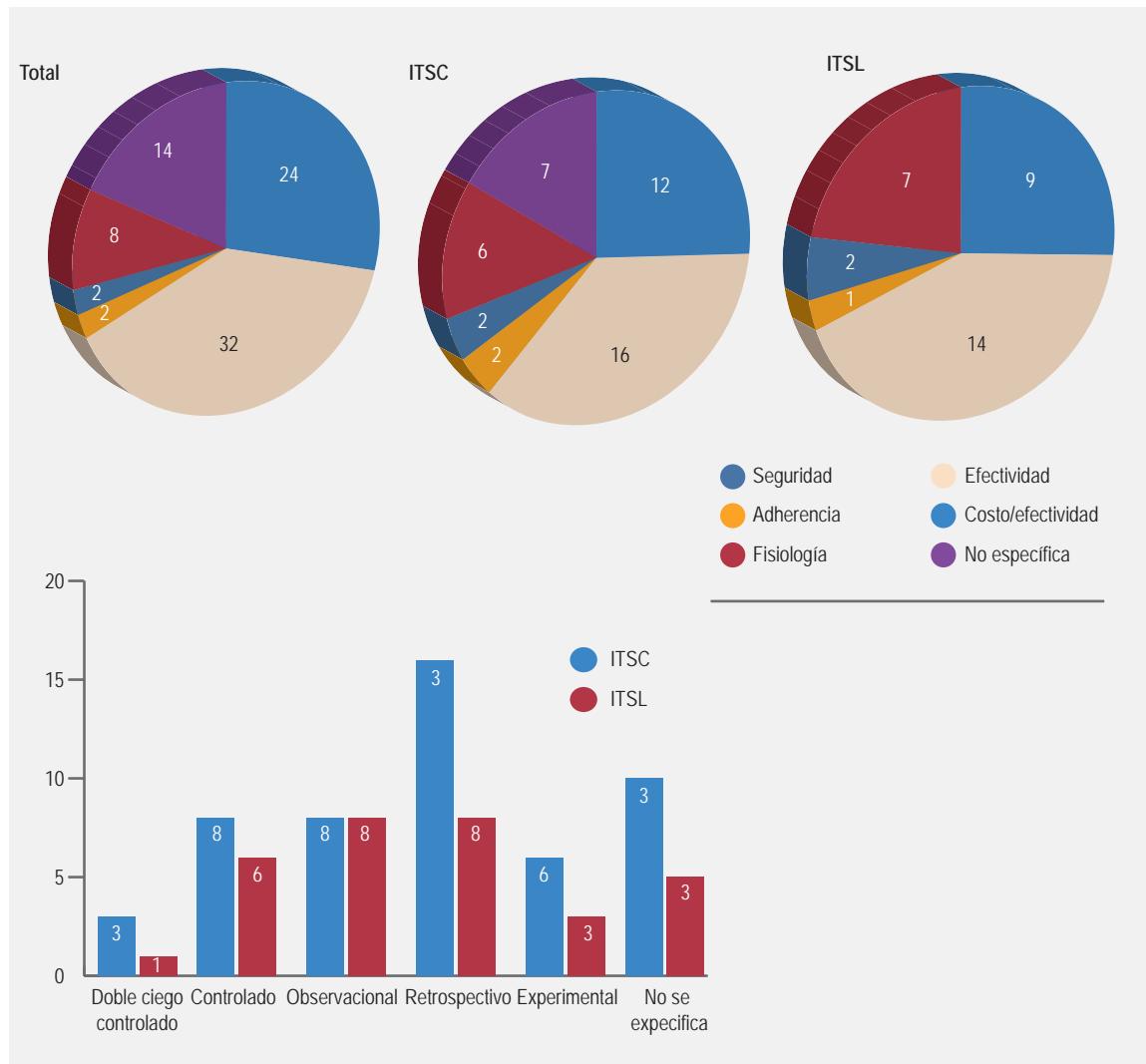


Figura 2. Características de los estudios. Artículos según el objetivo principal (pasteles) y diseño del estudio (barras). Algunos estudios incluyeron más de un objetivo.

locales: 1.8 %) y ocho (1.3 %), reacciones sistémicas (reacciones sistémicas/inyecciones: 0.1 %). Cinco reacciones sistémicas fueron grado 2 y tres grado 1, según el sistema de calificación 2010 para reacciones adversas sistémicas, recomendada por la World Allergy Organization (WAO).^{8,9} Se reportaron dos reacciones sistémicas durante el periodo de inicio de la IT. No se presentaron muertes. Las reacciones graves estuvieron bien documentadas, pero el informe de los autores podría ser una subestimación, ya que no se registraron las reacciones que se produ-

ieron fuera del periodo de observación en el Servicio de Alergología Clínica

Otros dos análisis publicados en Colombia describen resultados similares con extractos modificados (extractos tirosinados de ácaros). Ambos se realizaron en una muestra de 773 pacientes y cinco años de seguimiento. Cumplidos los dos años se analizaron los datos de 292 pacientes con rinitis o asma y 3760 dosis; se presentaron 40 reacciones sistémicas, con una tasa de reacción de 1.06 %.¹⁰ A final del seguimiento y 12546 dosis se registraron

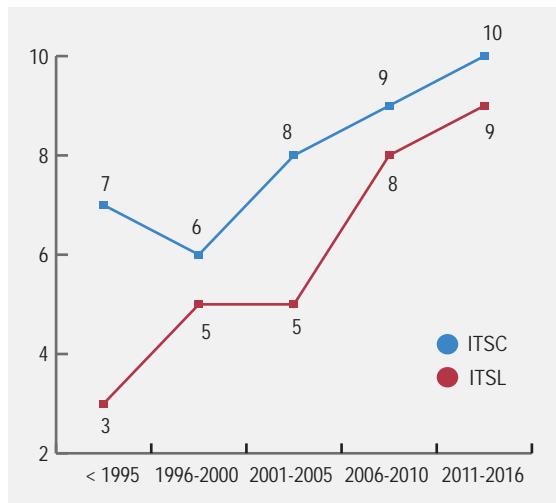


Figura 3. Estudios para ITSC e ITSL en el tiempo.

45 reacciones adversas sistémicas (tasa de reacción 0.35 % por 100 inyecciones), para una tasa de incidencia de 5.8 %. No se produjeron reacciones fatales.¹¹ Con el extracto de ácaros polimerizados, 622 pacientes tuvieron una tasa de reacción de 1.06 por 100 inyecciones, 93.1 % grados 1 y 2.¹² De acuerdo con estos tres estudios no hubo diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia o severidad de las reacciones entre estos dos extractos de ácaros modificados de inmunoterapia subcutánea (ITSC).

En Cuba, en una muestra de pacientes mayores de 18 años ($n = 100$) se reportó una incidencia de reacciones de 17 % (10 % de reacciones locales y 7 % de reacciones sistémicas), con ITSC utilizando extractos acuosos de ácaros.¹³ Esta alta frecuencia en comparación con estudios previos podría deberse al tipo de extracto (acuoso *versus* extractos modificados). Sin embargo, Sosa *et al.*¹⁴ en un estudio prospectivo abierto de 170 pacientes con ITSC de ácaros (extractos acuosos) encontraron una incidencia de 2.4 % de reacciones durante 10 meses de seguimiento y no observaron reacciones sistémicas. Puede haber diversas explicaciones para las diferencias entre los estudios cubano y mexicano: diferencias genéticas en las poblaciones, ambientales en la exposición a los ácaros o en la calidad y composición del extracto de ácaros o una combinación de factores, como lo reportan los mismos autores.

En un estudio con diseño prospectivo en Cuba, Rodríguez¹⁵ evaluó la seguridad de la inmunoterapia

sublingual (ITSL) en 138 niños entre los dos y cinco años. Observaron reacciones en 11 de 69 pacientes (15 %) que tenían diagnóstico de asma o rinitis (8.6 % leve y 7.2 % moderado), pero no especificaron el tiempo de seguimiento ni el número de reacciones por paciente o días de administración.

En otro análisis retrospectivo del mismo autor¹⁶ en una población de 34 pacientes menores de dos años que recibieron ITSL, solo se presentaron dos reacciones leves (5.8 %). Además, se reportó buena eficacia clínica, mejoría en la calidad de vida de acuerdo con algunos cuestionarios y reducción en el uso de medicamentos en el grupo de inmunoterapia, en comparación con un grupo control de 28 pacientes durante 24 meses de seguimiento, con lo que se concluyó que la ITSL es segura. En ese estudio retrospectivo no se aclaró el argumento para iniciar o detener la inmunoterapia, lo cual dificulta la evaluación de la eficacia clínica del tratamiento. La menor frecuencia de reacciones adversas en este grupo de pacientes, en comparación con el estudio de niños de dos a cinco años comentado en la misma población, sugiere que la administración temprana de ITSL podría ser una buena forma de prevenir reacciones graves, pero también podría deberse a menor relevancia clínica de la atopia. Otro hallazgo interesante fue que la frecuencia de reacciones en esas investigaciones con ITSL fue mayor que la observada con ITSC utilizando extractos modificados.

En 2002, en México, Rodríguez *et al.*¹⁷ presentaron una evaluación retrospectiva para otros extractos diferentes a los ácaros en 1149 pacientes durante un periodo de observación de cinco años. Encontraron 24 reacciones sistémicas en 20 pacientes para una proporción total de 1:2615 por inyección y 1:57 por paciente. En ese estudio se incluyeron combinaciones de diferentes extractos, 95 % de polenes (malezas, pastos y árboles), 77 % de ácaros, 18 % de mohos y 4.5 % de cucaracha. Se observaron resultados similares en una población de pacientes < 5 años, pero no se especificó el extracto utilizado ni el momento de la evaluación.¹⁸ Estos resultados coinciden con los de otros estudios en México: Ávila *et al.*¹⁹ emplearon mezclas de extractos en una población pediátrica; reportaron 51 (2.3 %) reacciones adversas, en las cuales los ácaros del género *Dermatophagoides* fueron los alérgenos más comunes. Por su parte, Gonzales *et al.*, en un estudio retrospectivo con más de 2000 pacientes entre siete y 40 años,²⁰ no detallaron si un tipo específico de extracto se utilizaba con más frecuencia

en los pacientes con reacciones ni detallaron las proporciones de alérgenos en los extractos.

En la mayoría de las investigaciones la indicación para la IT fue asma, urticaria, rinitis o dermatitis, por lo que no fue posible evaluar si una enfermedad en particular aumentaba el riesgo de reacciones sistémicas; únicamente un artículo hizo referencia a mayor riesgo ante diagnóstico de asma.¹² Solo dos estudios describieron que a los pacientes se les indicó contactar a sus centros médicos y registraron reacciones tardías después de la IT, sin embargo, no describieron la frecuencia de estas reacciones. Uno fue el estudio de Cardona *et al.*⁷ y el otro fue el de Rodríguez *et al.*²¹ en una población de 43 pacientes tratados con ITSL (ácaros, granos de polen o cucarrachas), con una mediana de edad de 11 años, todos con rinitis alérgica y 63 % con asma. Un total de siete reacciones sistémicas ocurrieron después de 23154 dosis. En este estudio, la frecuencia de reacciones sistémicas fue de 11.6 %, y todas fueron clasificadas como grado 2 ($n = 6$) o 3 ($n = 1$) en una escala de clasificación diferente a la de la WAO 2010.

En un estudio exploratorio de vigilancia de los efectos secundarios en México, Larenas *et al.*²² enviaron un cuestionario en línea sobre eventos adversos a todos los miembros del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia y el Colegio de Pedia-

tras Especialistas en Inmunología Clínica y Alergia. Se calculó la frecuencia de eventos adversos graves y de reacciones cerca de ser mortales por año identificados por alergólogos practicantes; se notificaron 0.005 casos de eventos por año y los datos se extrapolaron para todo el país multiplicando por el total de alergólogos en México, lo que dio un total de 1.5 casos por año. La encuesta sobre eventos adversos fue devuelta por 16 % (59/359) de los miembros. De acuerdo con la información obtenida, esta frecuencia fue menor que la prevalencia presentada en otras investigaciones en México y en otros países, quizás debido al sesgo de memoria en los pacientes. Sin embargo, este estudio revela algunos aspectos interesantes sobre la diversidad de extractos utilizados en México: los de ácaros presentaron una mayor tasa de reacciones adversas, probablemente porque también son los más utilizados; no se reportaron casos fatales.

Conclusiones del comité de SLAAI sobre la seguridad

La mayoría de los estudios enfocados en la seguridad de la inmunoterapia no empleó escalas validadas, sin embargo, parece que la frecuencia de las reacciones es mayor con extractos acuosos en comparación con los extractos modificados. La frecuencia de la reacción sistémica con ITSC fue de aproximadamente 3 a 17 % y con ITSL de 1.4 % (figura 4).

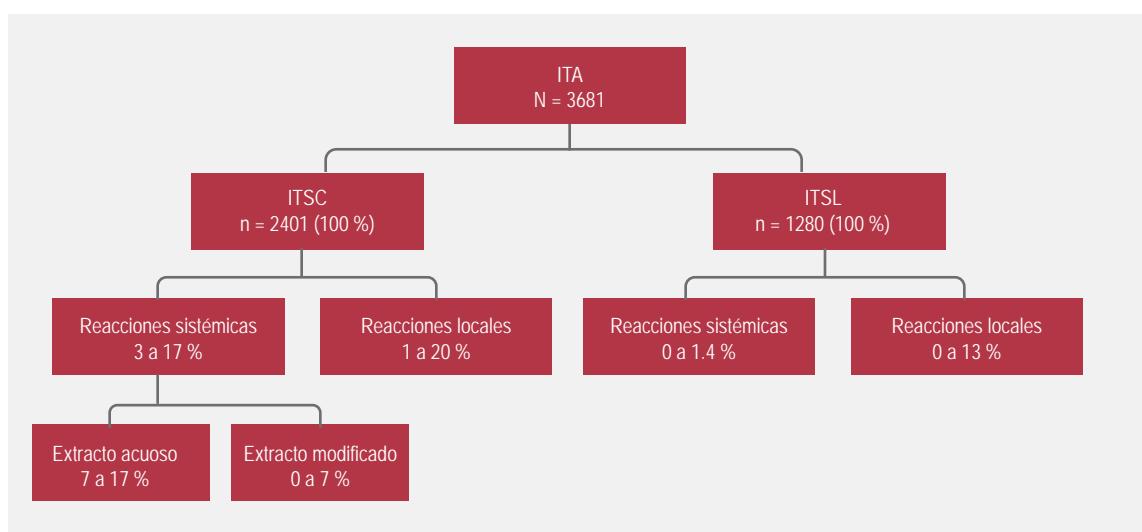


Figura 4. Reacciones locales y sistémicas por ITSC y ITSL. Las frecuencias de reacciones están representadas según el número de pacientes. Las reacciones de ITSL se clasificaron de acuerdo con la referencia en cada artículo. ITA = inmunoterapia con alérgenos, ITSC = inmunoterapia subcutánea, ITSL = inmunoterapia sublingual.

Eficacia

Tres estudios que incluyeron más de 100 pacientes (tres a 70 años) que padecían rinitis, uno realizado en México por Moncayo *et al.*,²³ otro en Colombia por Yepes *et al.*²⁴ y otro en Perú por Solari *et al.*²⁵ mostraron una mejoría significativa en la calidad de vida entre los seis y 12 meses después de la inmunoterapia con ácaros, mediante el uso de instrumentos como Kidscreen-27 y SF-36 para evaluar la calidad de vida de los pacientes.

La mayoría de las investigaciones en América Latina indicó mejoría en los diferentes parámetros de evaluación de la eficacia: evaluación subjetiva (porcentaje que depende de la patología, el tipo de extracto y de la vía de administración) (figura 5), reducción en el uso de medicamentos (entre 40 y 74 %) y reducción de los síntomas evaluados con parámetros objetivos (60 a 90 %). Estos resultados fueron independientes del tipo de extracto utilizado, pero en la mayoría fueron empleados ácaros o mezclas de ellos.

En la mayoría de los análisis de eficacia (16 de 24) se incluyeron pacientes con rinitis y asma, evidenciando y apoyando el uso de IT en niños,^{15,26,27} pero poco se ha investigado en los ancianos.¹³ En Argentina, Skire *et al.*,²⁸ en una población de 32 pacientes < 5 años con asma (16 solo con farmacoterapia y 16 con ITSC adicional a la farmacoterapia) observaron que los pacientes con IT para Der f y Der p tienen reducción más rápida en los síntomas con disminución significativa de las exacerbaciones y el uso de salbutamol y budesonida después de un año

de seguimiento. No se observaron diferencias significativas en las evaluaciones de laboratorio (IgE, hemograma). En Brasil, Baptistella E *et al.*²⁹ reclutaron a 104 pacientes de 55 años o mayores con rinitis alérgica y sensibilizados a Der p y Blo t tratados con ITSL y analizaron la respuesta a alérgenos después de un año de tratamiento; observaron que en los ancianos la ITSL fue eficiente y no tuvo efectos colaterales y que hubo mejoría en la prueba cutánea, sin embargo, no utilizaron escalas objetivas de control clínico ni realizaron comparación con un grupo más joven.

Sánchez *et al.*³⁰ compararon el efecto de ITSC a Der f y Der p durante 18 meses, entre dos grupos de pacientes con asma alérgica: mayores y menores de 14 años (34 y 30, respectivamente). Los 64 pacientes completaron el estudio. Todos los pacientes presentaron mejoría significativa de los síntomas y reducción del uso de medicamentos ($p < 0.05$), pero los pacientes menores de 14 años tuvieron menor uso de esteroides y menos exacerbaciones respiratorias ($p < 0.05$). Cuando se comparó la sensibilización (mono *versus* poliensibilización) en el análisis, el subgrupo de pacientes monosensibilizados menores de 14 años (40 %) tuvo la mejor respuesta en todos los parámetros.

La mayoría de los estudios que evaluaron la eficacia con IT se llevó a cabo con extractos de ácaros o con mezclas, pero no siempre se especificó la composición. Barrera³¹ presentó un estudio con 20 pacientes (12 con ITSC y ocho solo con farmacoterapia); midió la reactividad en pacientes con rinitis antes y después de la IT para mezcla de ácaros en

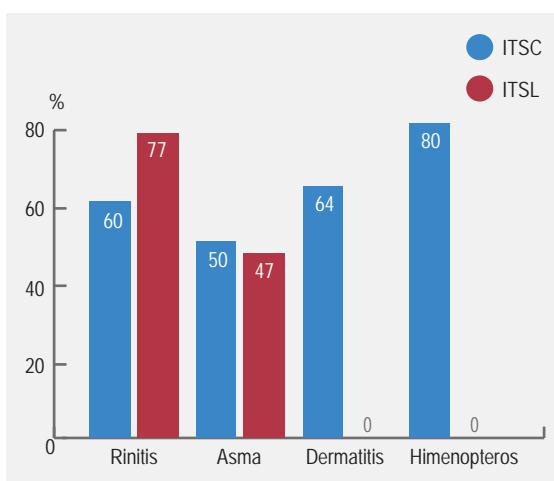


Figura 5. Eficacia de ITSL y ITSC según las manifestaciones alérgicas. Se incluyeron solamente artículos con al menos un año de seguimiento. El control de los síntomas se evaluó de diferentes formas; se presenta el porcentaje de pacientes con buen control clínico. Se incluyeron solo artículos con extractos de proteínas. Para ITSL no hubo estudios en dermatitis y alergia a himenópteros. El rango de control fue muy variable entre los estudios (rinitis ITSC 40 a 80 % y ITSL 45 a 70 %, asma ITSC 33 a 68 % y ITSL 24 a 70 %). Hubo pocos estudios de evaluación de eficacia para la dermatitis ($n = 1$) y alergia a himenópteros ($n = 2$), por lo cual no se pudo obtener la desviación estándar como se presenta para la rinitis y el asma. La media y la desviación estándar están representadas.

10 pacientes y en dos con IT para gramíneas usando pruebas de metacolina, IgE total (IgE), IgE específica, IgA, medicación y Escala Análoga Visual (EAV). Después de 12 meses no identificó diferencias significativas en los exámenes de laboratorio, pero los pacientes con ITSC presentaron mejor PC20 ($p = 0.02$), EAV ($p = 0.0004$) y reducción significativa en la medicación ($p = 0.0008$).

Como se mencionó en la sección de generalidades,³ se evaluó si el uso de extractos bacterianos mixtos de las vías respiratorias (BMVR) en los extractos de Der p podría reducir los síntomas de rinitis y las puntuaciones de medicación en cuatro grupos de estudio (Der p, Derp + BMVR, BMVR y placebo). En la prueba intraepidérmica se observó que los grupos que recibieron Der p (con o sin extracto bacteriano) tuvieron mejor respuesta clínica, sin diferencias significativas entre ellos.

En América Latina hay muy poca información accesible sobre ITSC con himenópteros; Santos *et al.*³² reportaron dos pacientes que presentaron anafilaxia a picaduras y fueron tratados con ITSL; uno tuvo una segunda picadura después de 10 meses de tratamiento y presentó buena tolerancia. En Chile se describió una serie de 10 pacientes entre los seis y 58 años de edad con reacciones anafilácticas después de picaduras de himenópteros: seis pacientes tuvieron reacciones adversas de diferente gravedad durante los protocolos de tratamiento con ITSC y buena respuesta a las medidas terapéuticas inmediatas; después de estos eventos continuaron el protocolo sin problemas. Dos pacientes tratados con vacunas de abeja sufrieron picaduras accidentales durante la fase de mantenimiento y desarrollaron solo reacciones locales,³³ indicativas de adquisición de tolerancia.

Solo hay dos investigaciones que evalúan la eficacia de la IT en pacientes con dermatitis. El primero, realizado por Sánchez, Cardona *et al.*,³⁴ se trata de un ensayo controlado con pacientes afectados por dermatitis atópica, a 31 de los cuales se les administró IT y a 29 solo farmacoterapia; el seguimiento se realizó durante 12 meses con evaluación clínica cada tres meses, periodo en el que se observó que los síntomas y la medicación se redujeron significativamente en el grupo de IT (grupo activo) después de seis meses. En el segundo, efectuado por los mismos autores, se observó aumento significativo de los niveles de IgG4 específicos a ácaros en el grupo activo, comparado con otros tres grupos. Estos cambios

en la respuesta inmunológica persistieron durante el segundo año de seguimiento.³⁵

López *et al.*,³⁶ en un estudio retrospectivo, evaluaron el impacto de la ITSC con ácaros (Der f, Der p y Blo t) en 28 pacientes con queratoconjuntivitis; observaron reducción significativa en la escala de síntomas y medicación en 71 % de los pacientes durante el primer año. A pesar de estos resultados se necesitan más investigaciones con un grupo de control para establecer si este efecto fue la evolución natural de la enfermedad o fue resultado de la IT.

También se han explorado las vías para la IT conjuntival y nasal; Núñez *et al.*,³⁷ en un ensayo doble ciego placebo controlado con 12 pacientes por grupo, observaron que la inmunoterapia local conjuntival (ITLC) con Der p fue un tratamiento alternativo eficaz de la conjuntivitis alérgica. La respuesta clínica se evaluó con la prueba de provocación conjuntival después de seis meses de seguimiento, en la cual los pacientes con IT tuvieron mejor tolerancia que los pacientes sin IT. Para evaluar la eficacia de la inmunoterapia nasal tópica (ITNT), Medeiros *et al.*³⁸ seleccionaron 40 pacientes con rinitis alérgica perenne leve o moderada para un estudio aleatorizado doble ciego por un año. El grupo I ($n = 20$) fue tratado con ITSL de extractos de ácaros y placebo con ITNT y el grupo II ($n = 20$) con placebo para la ITSL y extractos de alérgenos de ácaros como ITNT. Se realizaron ocho evaluaciones durante el tiempo de seguimiento para determinar la gravedad de la rinitis, el consumo de medicamentos y anomalías de la mucosa nasal. Se utilizaron muestras de suero de 22 sujetos antes y después de la IT para determinar anticuerpos IgE e IgG4 contra Der p, sin encontrar diferencias. Veinticinco sujetos continuaron hasta el final del estudio (grupo I [$n = 11$] y grupo II [$n = 14$]). Hubo reducción significativa en la severidad de la rinitis y el consumo de medicamentos antes y después del tratamiento en ambos grupos, sin diferencias significativas entre ellos. Además, hubo reducción significativa en las anomalías de la mucosa nasal antes y después del tratamiento en pacientes del grupo I. No se identificaron cambios en los niveles de anticuerpos IgE o IgG4 para Der p antes ni después de la IT en ambos grupos.

Conclusiones del comité de SLAAI sobre la eficacia
Hay numerosos estudios que demuestran una buena respuesta clínica de la inmunoterapia en el asma y la

rinitis, sin embargo, la mayoría es de naturaleza abierta, además, existe poca información sobre la eficacia de la inmunoterapia en otras enfermedades alérgicas.

Estudios experimentales de IT en América Latina

Los estudios experimentales sobre inmunoterapia en América Latina se han enfocado en los biomarcadores que pueden predecir el efecto clínico de la inmunoterapia, los mecanismos de acción y la potencia de los extractos disponibles comercialmente.^{39,40} Han sido analizados los cambios inmunológicos de la inmunoterapia con extractos de ácaros. Los biomarcadores evaluados son el recuento de células, IgE total, IgE específica e IgG4, para enfermedades respiratorias; los cambios durante el tiempo de estos biomarcadores en el asma y la rinitis tienen resultados diferentes. Algunos estudios no han identificado diferencias significativas según los resultados de laboratorio; Skire *et al.* no registraron cambios después de 12 meses en el recuento celular e IgE total;²⁸ Barrera³¹ reportó que no existieron diferencias significativas en los exámenes de laboratorio para IgE total, IgE específica, IgA, después de 12 meses con ITSC para ácaros y gramíneas en pacientes con rinitis; sin embargo, en ambas investigaciones, los pacientes presentaron reducción significativa en la medicación y los pacientes con ITSC tuvieron mejor PC20 en los resultados de la prueba con metacolina ($p = 0.02$).³¹

En otro análisis realizado en Brasil,³ los niveles séricos de IgE, IgG4 e IgG1 a los alérgenos Der p, Der p 1 y Der p 2 fueron evaluados antes y después de un año de tratamiento. Se encontró que la ITSC con extracto de Der p reduce los niveles de IgE a Der p 2, mientras que los extractos bacterianos disminuyen los niveles de IgE del extracto completo de Der p. Los grupos que recibieron Der p tuvieron mayores niveles de IgG1 e IgG4 para Der p y Der p 1 después de un año de tratamiento. Estas variaciones en los resultados podrían tener diferentes explicaciones; la IT modula los principales alérgenos presentes en el extracto, que habitualmente son los que inducen la respuesta fuerte Th2 en los pacientes, por lo que disminuye la IgE específica (pero no la IgE total), mientras que el extracto bacteriano puede inducir una respuesta Th1 que reduce las señales de Th2, con reducción de la IgE total, pero sin producción modificada de IgE específica, porque tiene mayor respuesta inflamatoria por el linfocito B.

Siman *et al.*⁴¹ identificaron proteínas IgG que pueden bloquear la actividad de la IgE específica a péptidos de Der p que se produjeron después de la inmunoterapia por pacientes con rinitis. Velázquez *et al.*⁴² compararon en tres grupos (con o sin ITSC y control) los niveles de IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-12, IgG4 e interferón gamma. Antes de la IT, los niveles de las citocinas eran mayores en ambos grupos con rinitis en comparación con el grupo sano, hubo reducción de IL-5 en el grupo con ITSC en comparación con los pacientes que no recibieron IT. La disminución de citocinas en la respuesta Th2 podría explicar por qué algunos pacientes sin reducción de la IgE específica presentaron un cambio clínico significativo.

Por otro lado, Sánchez y Cardona observaron en pacientes con dermatitis que la ITSC para los ácaros había incrementado la IgG4,^{34,35} que puede ser un mecanismo en la mejoría de la respuesta clínica observada en este grupo, pero también después de 12 meses notaron que la prueba de activación de basófilos fue menos reactiva en pacientes con IT que en pacientes sin IT.³⁵ No se observó cambio significativo en la IgE total o específica a los ácaros, pero hubo tendencia a la reducción en los pacientes con ITSC en comparación con el grupo control.³⁴

Algunos estudios han sugerido que la inmunoterapia con ácaros podría ser un factor de riesgo para la sensibilización al camarón y otros sugieren que tal vez podría contribuir a la alergia al camarón, lo que resulta un problema crítico en América Latina, donde la mayoría de los pacientes están sensibilizados a ácaros y gran parte de la población vive cerca del mar.

En 2012, Sánchez y Cardona³⁴ encontraron tres pacientes capaces de producir IgE a camarón después de un año con IT en 29 pacientes con dermatitis. Uno negó consumo previo, sin embargo, la provocación oral fue negativa en los tres pacientes. Yang Ariana *et al.*⁴³ determinaron cambios en la respuesta clínica e inmunológica al camarón después de la inmunoterapia con Der p en 35 sujetos alérgicos. En todos se evaluó la reactividad clínica al camarón mediante la provocación oral y la medición de IgE; 10 pacientes fueron asignados al grupo de control y 25 fueron sometidos a ITSC para Der p, 10 fueron positivos para camarón en pruebas cutáneas y siete reportaron pruebas de provocaciones positivas (cinco con IgE específica para tropomiosina de camarón). En el grupo de pacientes sometidos a IT

después de un año, los autores observaron disminución de la reactividad en las pruebas cutáneas y los niveles de IgE específicos para Der p y camarón, pero no identificaron cambios en la prueba de provocación a camarones después de la IT ni en la IgE a tropomiosina de camarón. Un estudio³⁴ sugiere que la IT con ácaros podría sensibilizar a los pacientes a los camarones, pero el impacto clínico de esta sensibilización no está claro.

Se han realizado algunos análisis con inmunoterapia alimentaria en América Latina. Castro *et al.*⁴⁴ describieron cinco pacientes con alergia a la mandioca (yuca) e identificaron Man e5 como un alérgeno importante. Una paciente tratada con IT oral para mandioca después de dos años se mantuvo asintomática a pesar de consumir yuca sin restricciones. En Argentina, Mouchián *et al.*⁴⁵ evaluaron el cambio de IgE/IgG después de tres años de IT con alérgenos de *Lolium perenne* en 30 pacientes con pruebas cutáneas positivas. Observaron menor expresión de IgE específica a los péptidos 33 y 38 de *Lolium perenne* en pacientes con ITSC por rinitis y aumento de IgG sin valores significativos. Esta investigación indicó que no todos los péptidos son clínicamente o inmunológicamente significativos.

Fonseca *et al.*⁴⁶ estudiaron la participación de la respuesta innata, en particular el papel de la proteína adaptadora MyD88 y de la proteína de superficie Fas, al igual que el de las moléculas como las proteínas de choque térmico (HSP65, *heat shock proteins*), oligodeoxinucleótidos (CpG) y cultivo de proteínas filtradas (CFP, *culture filtrate proteins*) en la efectividad la inmunoterapia. Estas moléculas podrían ser empleadas como adyuvantes para la IT, ya que mediante distintas vías ADN-HSP65 y CpG/CFP regulan negativamente la inflamación de las vías respiratorias inducida por ácaros del polvo casero en los individuos alérgicos, lo que implica señales a través de las moléculas MyD88 y Fgas, proporcionando nuevas perspectivas sobre los mecanismos de inmunoterapia sin alérgenos.

La urticaria alérgica a látex (*Hevea brasiliensis*) es una reacción mediada por IgE a las proteínas del látex. Cuando la exposición al guante de látex es un importante agente sensibilizante, *Hev b 5* es uno de los principales alérgenos. Las células dendríticas (CelD), las principales células presentadoras de antígeno, moduladas con agentes farmacológicos pueden restaurar la tolerancia en varios modelos experimen-

tales, incluyendo la alergia. Escobar *et al.*⁴⁷ generaron CelD con propiedades tolerogénicas de pacientes alérgicos al látex y evaluaron su capacidad para modular respuestas a alérgenos específicos de células T y B. Demostraron que las CelD tratadas con dexametasona (dxCelD) se diferencian en un subconjunto de CelD, caracterizado por baja expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de clase II y las moléculas coestimuladoras CD40, CD80, CD86 y CD83. En comparación con las CelD maduradas con lipopolisacáridos (LPS), las dxCelD secretaron una IL-12 más baja y una IL-10 aumentada después de la activación de CD40L e indujeron menor proliferación de células T aloantígenicas. Escobar *et al.* también mostraron que las dxCelD tratadas con el péptido de epítopo de células T Hev b 5 dominante (Hev b 546-65) inhibieron la proliferación de líneas de células T específicas de Hev b 5 y la producción de IgE específica de Hev b 5. Adicionalmente, las dxCelD indujeron una subpoblación de células T reguladoras productoras de IL-10 que suprimieron la proliferación de células T estimuladas con Hev b 5. Este estudio indicó que las dxCelD generadas a partir de pacientes alérgicos a látex podrían modular la respuesta alergénica y la producción de IgE por medio de las células T específicas, lo que apoya su uso potencial en la inmunoterapia con el alérgeno específico.

También se ha estudiado el cambio inmunológico después de la administración oral de alérgenos. Smaldine *et al.*⁴⁸ demostraron en ratones que la administración oral de proteínas de la leche antes o después de la sensibilización controlaba la respuesta inmune Th2 mediante la inducción de producción de IL-10 y TGF-β por los linfocitos T reguladores de la mucosa que inhibían los síntomas de hipersensibilidad. Sato *et al.*⁴⁹ observaron resultados similares con extractos de ácaros después de la administración oral en un modelo murido; la alimentación con extracto de ácaros del polvo a ratones sensibilizados reguló el desarrollo de hipersensibilidad, mediante la inhibición de la respuesta Th2.

Conclusiones del comité SLAAI sobre estudios experimentales

Está creciendo el número de estudios experimentales de inmunoterapia a ácaros y granos de polen en América Latina; son interesantes los resultados sobre el mecanismo de acción de la inmunoterapia y la fisiopatología de las enfermedades alérgicas.

Adherencia

Dos investigaciones evaluaron la adherencia de la inmunoterapia en América Latina; Ruiz *et al.*⁵⁰ estudiaron la adherencia al ITSC en 247 pacientes con rinitis, asma, dermatitis y urticaria. Después de 18 meses, 152 pacientes (63 %) continuaron con inmunoterapia y 37 % la abandonaron. Sánchez⁵¹ evaluó la adherencia a la ITSC (n = 204) y ITSL (n = 103) con extracto de ácaros (Der f, Der p y Blo t) en pacientes de tres a 53 años de edad con rinitis, asma y dermatitis. Los pacientes que consultaron el servicio de alergia se dividieron en dos grupos: si eligieron la vía de administración de inmunoterapia se seleccionaron para el grupo activo; si el médico fue quien decidió, fueron seleccionados para el grupo control. Todos los pacientes tenían que asistir al servicio de alergología mensualmente para el control. Antes de la primera aplicación de la inmunoterapia, todos los pacientes recibieron una charla educativa sobre los beneficios y riesgos del tratamiento. Los pacientes del grupo activo recibieron una reunión adicional, para conocer las diferencias entre las vías de administración subcutánea y sublingual y así elegir la más adecuada según sus características personales. A los seis meses de seguimiento, 46 pacientes se retiraron de la inmunoterapia, 11 % del grupo activo y 21 % del grupo control ($p = 0.02$). En el grupo activo no se observó diferencia estadísticamente significativa en la adherencia entre los que preferían la inmunoterapia subcutánea o sublingual. Sin embargo, en el grupo control, la disminución de los pacientes que recibían ITSL fue significativamente mayor que los que recibían ITSC ($p = 0.05$). Las charlas educativas, el seguimiento estricto y la consideración de las preferencias personales de los pacientes podrían mejorar la adherencia a la inmunoterapia con alérgenos.

Conclusiones del comité de SLAAI sobre adherencia
 Hay poca información sobre la adherencia a la IT en América Latina. Sin embargo, parece que en esta región existen los mismos problemas que se han reportado en Europa y Estados Unidos, con alta tasa de abandono.

Costo-efectividad

Gallardo *et al.*⁵² evaluaron los costos del tratamiento del asma con ITSC en 56 pacientes (sin especificar el extracto alergénico), en relación con las citas mé-

dicas, urgencias, hospitalizaciones, medicamentos y tratamientos; concluyeron que son gastos significativos en la economía familiar. Sánchez *et al.*⁵³ recientemente evaluó la eficacia y el costo de la ITSC entre los pacientes con asma, rinitis y dermatitis en comparación con un grupo control. Observaron que al inicio del tratamiento la ITSC representa una parte importante del costo del tratamiento, aproximadamente 30 %, pero durante el seguimiento los pacientes con ITSC tuvieron una reducción significativa en la farmacoterapia secundaria a un mejor control de los síntomas. Después de 12 meses, el costo del tratamiento con IT fue similar en el grupo activo y en el grupo control, y en pacientes con asma fue incluso más económico que solo la farmacoterapia.

Conclusiones del comité de SLAAI sobre costo-efectividad

Solo dos estudios evaluaron información sobre costo y efectividad para IT en América Latina, sin embargo, los estudios en las diferentes poblaciones reportaron el efecto de los costos del tratamiento en la economía familiar y una importante reducción en los costos directos e indirectos para los pacientes con asma y el sistema de salud.

Consideraciones particulares y resumen de la IT en América Latina

La frecuencia de las enfermedades alérgicas en América Latina está creciendo, las principales fuentes en los países tropicales y subtropicales son los ácaros, como se demostró en la ciudad de Medellín en 2012.⁵⁴ Sin embargo, hay otros factores como la genética, la dieta, la obesidad, los contaminantes, los microorganismos ambientales y el estrés psicosocial, que pueden estar relacionados.⁵⁵

Si bien hay grandes desafíos para el futuro de la IT en América Latina, los estudios de ITSC y ITSL están aumentando, como se puede apreciar en la figura 3, aun cuando la mayoría de ellos son retrospectivos y algunos con sesgo de diseño. Por ese motivo se requieren más trabajos prospectivos en los que se utilicen escalas validadas internacionalmente para la evaluación clínica. La heterogeneidad de los extractos, los protocolos de aplicación y las indicaciones hacen difícil hacer una comparación objetiva entre los diferentes países. Son necesarios estudios multicéntricos en toda América Latina para evaluar el impacto de las condiciones geográficas, las carac-

terísticas de la población en IT y para seleccionar protocolos uniformes.

No obstante, incluso con las limitaciones mencionadas, diferentes investigaciones sobre seguridad y eficacia demostraron que la IT podría ser útil para controlar los síntomas y reducir la farmacoterapia, mejorando la calidad de vida de los pacientes. Ningún estudio encontrado en la presente revisión registró casos fatales con IT, tal vez debido a que su administración está bajo supervisión en los centros de alergia y las crisis pueden ser tratadas inmediatamente. Los estudios experimentales podrían ayu-

dar a seleccionar la mejor IT para cada paciente de acuerdo con las enfermedades y características particulares.

Agradecimientos

A Manuela Tejada Giraldo por la edición del manuscrito.

Financiamiento

Este estudio fue financiado por los autores. No se recibió ningún tipo de financiación o contribución de entidad pública o privada para su desarrollo.

Referencias

1. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928. DOI: 10.1136/bmj.d5928
2. Rincón-Pérez C, Velarde-Domínguez T. Eficacia de la inmunoterapia para el tratamiento de la urticaria crónica (hiposensibilización rápida). *Rev Sanid Milit Mex*. 2001;55(5):190-193. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/sanmil/sm-2001/sm015d.pdf>
3. Guimarães-Junqueir-De-Queirós M, Oliveira-Silva DA, Alves R, Fukuhara-Chiba H, Soares-De-Amaral VB, De-Almeida KC, et al. Mite-specific immunotherapy using allergen and/or bacterial extracts in atopic patients in Brazil. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008;18(2):84-92. Disponible en: <http://www.jiaci.org/summary/vol18-issue2-num316>
4. Queirós MG, Silva DA, Siman IL, Ynoue LH, Araújo NS, Pereira FL, et al. Modulation of mucosal/systemic antibody response after sublingual immunotherapy in mite-allergic children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(8):752-761. DOI: 10.1111/pai.12163
5. Socci M, Slullitel P, Cortigiani L. 158 efficacy of immunotherapy with an oral bacterial lysate and vitamin C in the primary prevention of acute respiratory tract infections in children. *World Allergy Organ J*. 2012;5(Suppl 2):S69. DOI: 10.1097/01.WOX.0000411915.12461.d7
6. Baena-Cagnani CE, Larenas-Linnemann D, Gómez M, Díaz SG, Solé D, Borges MS, et al. Allergy training and immunotherapy in Latin America: Results of a regional overview. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;111(5):415-419. DOI: 10.1016/j.anai.2013.08.011
7. Cardona R, Lopez 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)*. 2014;42(2):90-95. DOI: 10.1016/j.aller.2012.07.005
8. 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
9. Santos N, Pereira AM, Silva R, Torres-Da-Costa J, Plácido JL. Characterisation of systemic reactions to subcutaneous immunotherapy with airborne allergens and classification according to WAO 2010. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015;43(1):25-31. DOI: 10.1016/j.aller.2013.10.006
10. Cardona-Villa R, Chinchilla-Mejía C, Ramírez-Giraldo R, Olivares-Gómez MMO, Calvo V, Maspero J. Poster 2010: A study assessing the safety and efficacy of subcutaneous immunotherapy with a dust mite vaccine with the adjuvant L-tyrosine in a highly sensitized population in a Latin-American city. *World Allergy Organ J*. 2014;7(Suppl 1):P22. DOI: 10.1186/1939-4551-7-S1-P22
11. Molina-Sáenz MM, Villa-Arango AM, Cardona-Villa R. Safety of subcutaneous immunotherapy with tyrosine-adsorbed house dust mite extracts in patients with allergic disease. *Rev Alerg Mex*. 2017;64(1):52-65. DOI: 10.29262/ram.v64i1.233

12. Castelblanco-Arango I, Gómez-Pineda PA, Cardona-Villa R. Determinación de la seguridad de la inmunoterapia subcutánea con extractos polimerizados de dermatophagooides farinae, dermatophagooides pteronyssinus y blomia tropicalis administrada en pacientes con enfermedad alérgica. *Med Lab.* 2016;22(7):365-380. Disponible en: <http://www.edimeco.com/phocadownloadpap/2016/Resumen%20Inmunoterapia.pdf>
13. Morales-Menéndez M, Fernández-Pérez R, Morales-Menéndez M, Pérez-Fabelo M. Comportamiento del tratamiento con vacunas antialérgicas en pacientes alérgicos. *AMC.* 2010;14(3):1-15. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/amc/v14n3/amc030310.pdf>
14. Sosa-Jiménez G, López-García A, Galindo-García JA, Paz-Martínez D, Carrillo-Tamez R, Papaqui-Tapia S. Incidence of adverse reactions to immunotherapy in allergic patients at Puebla University Hospital. *Rev Alerg Mex.* 1998;45(6):147-9. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/amc/v14n3/amc030310.pdf>
15. Rodríguez-Santos O. Sublingual immunotherapy in allergic rhinitis and asthma in 2-5 year-old children sensitized to mites. *Rev Alerg Mex.* 2008;55(2):71-75.
16. Rodríguez-Santos O, Reyes-Almaguer M. Eficacia y seguridad de la inmunoterapia sublingual en niños de 6 a 24 meses de edad con rinitis y asma bronquial sensibilizados a los ácaros domésticos. *Vaccimonitor.* 2015;24(2):86-92. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-028X2015000200005&lng=es&nrm=iso&tlang=es
17. Rodríguez N, Ambriz M, Pizarro U. Reacciones sistémicas no fatales por inmunoterapia y pruebas cutáneas. *Rev Alerg Mex.* 2002;49(3):69-73.
18. Rodríguez-Pérez N, Ambriz-Moreno MJ. Safety of immunotherapy and skin tests with allergens in children younger than five years. *Rev Alerg Mex.* 2006;53(2):47-51.
19. Avila-Castañón L, Lerma-Ortiz L, Velázquez-Armenta Y, De Río-Navarro BE, Sienra-Monge JJ. Adverse reactions to immunotherapy in pediatric patients. *Rev Alerg Mex.* 2003;50(5):182-186.
20. González-Díaz SN, De la Rosa-López JH, Arias-Cruz A, Macías-Weinmann A, Herrera-Castro D, Rodríguez-Ortíz P, et al. Related systemic reactions to allergen immunotherapy in Monterrey, Mexico. *Rev Alerg Mex.* 2011;58(2):79-86.
21. Rodríguez-Pérez N, Ambriz-Moreno M, Canonica GW, Penagos M. Frequency of acute systemic reactions in patients with allergic rhinitis and asthma treated with sublingual immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;101(3):304-310.
22. Larenas-Linnemann D, Rodríguez-Pérez N, Becerril M. Adverse reactions to skin tests and immunotherapy in the practice of Mexican allergologists. *Rev Alerg Mex.* 2008;55(2):62-70.
23. Moncayo-Coello CV, Rosas-Vargas MA, Del Río-Navarro BE, Lerma-Ortiz L, Velázquez-Armenta Y, Sienra-Monge JJ. Quality of life in children with allergic rhinitis before and after being treated with specific immunotherapy (cases and controls). *Rev Alerg Mex.* 2003;50(5):170-175.
24. Yepes-Núñez JJ, Gómez C, Espinoza Y, Cardona R. The impact of subcutaneous immunotherapy with dermatophagooides farinae and dermatophagooides pteronyssinus on the quality of life of patients with allergic rhinitis and asthma. *Biomedica.* 2014;34(2):282-290.
25. Solari JE, Loo J, Felices A, Casas J. Immunotherapy for patients with persistent allergic rhinitis unsatisfied with free chronic pharmacotherapy. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2006;34(3):102-106.
26. Rodríguez-Santos O. Sublingual immunotherapy with allergenic extract of dermatophagooides pteronyssinus in asthmatic children. *Rev Alerg Mex.* 2004;51(5):177-180.
27. Rodríguez-Medina R, López-Durán JL, Gasca-Bauza MR, Cortéz-González E, Zamora-Limón E. Effect of immunotherapy with allergens in asthmatic children with integral treatment. *Rev Alerg Mex.* 2000;47(5):162-165.
28. Skrie V. Inmunoterapia con alergenos en niños menores de 5 años con asma bronquial. Doctoral Thesis, National University of Cordoba, Faculty of Medical Sciences. 2009.
29. Baptistella E, Maniglia S, Malucelli DA, Rispoli D, Pruner-DeSilva T, Tsuru FM, et al. Allergen-specific immunotherapy in patients 55 years and older: Results and review of literature. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2013;17(4):375-379. DOI: 10.1055/s-0033-1353138

30. Sánchez J, Restrepo M., Diez S, Cardona R. Comparación del efecto clínico de la inmunoterapia en pacientes con asma alérgica según la edad y el patrón de sensibilización. *Alerg Asma Inmunol Pediatr.* 2014;23(1):77-85.
31. Barrera T. Efectos de la Inmunoterapia sobre la hiperreactividad bronquial de pacientes con rinitis alérgica. Tesis de doctorado, Universidad Nacional de Córdoba, Facultad de Ciencias Médicas. 2009.
32. Santos S, Chaves-Loureiro C, Lemos S, Pinheiro JA. Alergia a veneno de himenópteros na criança. *Scientia Medica (Porto Alegre).* 2012;22(4):203-207.
33. Guzmán MA, Salinas LJ, Toche PP, Marinovic MMA, Gallardo OAM. Immunotherapy against hymenoptera venom: Report of ten patients. *Rev Med Chil.* 2007;135(12):1566-1571. DOI: S0034-98872007001200010
34. 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. DOI: 10.5402/2012/183983
35. Sánchez J, Cardona R. Effect of immunotherapy on basophil activation induced by allergens in patients with atopic dermatitis. *Rev Alerg Mex.* 2014;61(3):168-177.
36. 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(1):11-16.
37. Núñez JA, Cuesta U. Local conjunctival immunotherapy: The effect of dermatophagoides pteronyssinus local conjunctival immunotherapy on conjunctival provocation test in patients with allergic conjunctivitis. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2000;28(6):301-306.
38. Medeiros M, Lyra A, Santos H, Mendes C, Almeida K, Silva D. Eficácia clínica da imunoterapia nasal comparada com imunoterapia sublingual em pacientes com rinite alérgica. *Rev Bras Alerg Imunopatol.* 2009;32(1):13-17.
39. Zavadniak AF, Rosário-Filho NA, Arruda LK, Morato-Castro FF, Solé D, Aun WT, et al. Verificação da potência de extratos alergénicos comerciais de dermatophagoides pteronyssinus para imunoterapia. *Rev Bras Alerg Imunopatol.* 2004;27(2):46-54. Disponible en: <http://www.asbai.org.br/revistas/vol272/verificacao.pdf>
40. Rosas-Alvarado A, López-López JR. Basis to modify the immunotherapy regimen at the Allergy Service, General Hospital of Mexico. *Rev Alerg Mex.* 2010;57(4):107-111.
41. Siman IL, De-Aquino LM, Ynoue LH, Miranda JS, Pajuaba AC, Cunha-Júnior JP, et al. Allergen-specific IgG antibodies purified from mite-allergic patients sera block the IgE recognition of dermatophagoides pteronyssinus antigens: An in vitro study. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:657424. DOI: 10.1155/2013/657424
42. Velázquez BL, Segura DL, Barbosa DE, Vázquez MI, Tapia JG, Altamirano SC, et al. Determination of interleukins and IgG4 in patients with allergic rhinitis with and without immunotherapy. *Rev Alerg Mex.* 2004;51(4):139-144.
43. Yang AC, Arruda LK, Santos ABR, Barbosa MCR, Chapman MD, Castro K, et al. Cross-reactivity Between Mite And Shrimp: The Effect Of Immunotherapy With Dust Mite Extract. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;125(2):AB35. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.12.168
44. Almeida-Castro R, Santos-Souza K, Yang A, Fernandes-Morato-Castro F, Galvão CES, Mari A, et al. New manioc allergens and successful oral immunotherapy in a Brazilian allergic patient. *World Allergy Organ J.* 2015;8(Suppl 1):A181. DOI: 10.1186/1939-4551-8-S1-A181
45. Mouchián D, Albónico J, Potenza M, Bignone M, Rodríguez S, Irañeta S. Utilidad de los péptidos 33 y 38 de Lolium perenne en la inmunoterapia de la rinitis polínica. *Rev Asoc Med Argent.* 2014;127(1):8-19.
46. Fonseca DM, Wowk PF, Paula MO, Gembre AF, Baruffi MD, Fermino ML, et al. Requirement of MyD88 and Fas pathways for the efficacy of allergen-free immunotherapy. *Allergy.* 2015;70(3):275-284. DOI: 10.1111/all.12555
47. Escobar A, Aguirre A, Guzmán MA, González R, Catalán D, Acuña-Castillo C, et al. Tolerogenic dendritic cells derived from donors with natural rubber latex allergy modulate allergen-specific T-cell responses and IgE production. *PLoS One.* 2014;9(1):e85930. DOI: 10.1371/journal.pone.0085930

48. Smaldini PL, Orsini-Delgado ML, Fossati CA, Docena GH. Orally-induced intestinal CD4+ CD25+ FoxP3+ Treg controlled undesired responses towards oral antigens and effectively dampened food allergic reactions. *PLoS One.* 2015;10(10):e0141116. DOI: 10.1371/journal.pone.0141116
49. Sato MN, Carvalho AF, Silva AO, Maclel M, Fusaro AE, Duarte AJ. Low dose of orally administered antigen down-regulates the T helper type 2-response in a murine model of dust mite hypersensitivity. *Immunology.* 1999;98(3):338-344. DOI: 10.1046/j.1365-2567.1999.00869.x
50. Ruiz FJ, Jiménez A, Cocoletzi J, Durán E. Compliance with and abandonment of immunotherapy. *Rev Alerg Mex.* 1997;44(2):42-44.
51. Sánchez J. Adherence to allergen immunotherapy improves when patients choose the route of administration: subcutaneous or sublingual. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2015;43(5):436-441. DOI: 10.1016/j.aller.2014.04.011
52. Gallardo-Martínez G, Arias-Cruz A, González-Díaz SN, Galindo-Rodríguez G. Costs due to asthma medical care in a group of children from northeastern Mexico. *Rev Alerg Mex.* 2007;54(3):82-85.
53. Sánchez J, Sánchez A, Cardona R. Economic consequences in real life of allergen immunotherapy in asthma, rhinitis and dermatitis. *Rev Alerg Mex.* 2016;63(4):323-333. DOI: 10.29262/ram.v63i4.238
54. Sanchez-Caraballo J, Diez-Zuluaga S, Cardona-Villa R. Sensibilización a aeroalergenos en pacientes alérgicos de Medellín, Colombia. *Rev Alerg Mex.* 2012;59(3):139-147.
55. Forno E, Gogna M, Cepeda A, Yañez A, Solé D, Cooper, et al. Asthma in Latin America. *Thorax.* 2015;70(9):898-905. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207199