



Asma y alergia: la epidemia del siglo XXI

Manuel Alcántara Villar (Coordinador)

un
Universidad
Internacional
de Andalucía
A

Asma y alergia: la epidemia del siglo XXI. Manuel Alcántara Villar (Coordinador).

Sevilla: Universidad Internacional de Andalucía, 2012. ISBN 978-84-7998-227-5. Enlace: <http://hdl.handle.net/10334/3590>



CAPÍTULO XIII

Inmunoterapia con alergen para el asma

Manuel Alcántara Villar

1. Introducción. Conceptos generales

Desde que en 1911 Leonard Noon publicara su artículo en el *Lancet* sobre la “Inoculación profiláctica contra la fiebre del heno”, la inmunoterapia se ha constituido junto a las medidas de control ambiental y el tratamiento farmacológico, en uno de los 3 pilares en los que se basa el tratamiento de las enfermedades alérgicas. De hecho, la inmunoterapia constituye el tratamiento de elección en las reacciones sistémicas a picaduras de himenópteros, con una eficacia clínica superior al 95%.

La inmunoterapia con alergenos consiste en la administración de dosis progresivamente crecientes de un extracto alérgico al que el paciente está sensibilizado, generalmente vía subcutánea, con el objetivo de suprimir o al menos disminuir los síntomas del paciente ante futuras exposiciones a ese alergeno. Además de la vía subcutánea se ha demostrado la utilidad de otras vías como la sublingual (1). Recientemente, se ha comercializado una nueva forma de administración mediante comprimidos orales, y que actualmente solo está disponible para gramíneas.

La inmunoterapia subcutánea resulta segura siempre que se utilicen extractos bien caracterizados y estandarizados y se sigan unas precauciones mínimas (ver manejo práctico). Esta modalidad de inmunoterapia debería ser prescrita por médicos especialistas con experiencia en este tratamiento.

La inmunoterapia sublingual también tiene un buen perfil de tolerancia y no se han descrito reacciones mortales (2). Su administración puede ser domiciliaria.

Independientemente de la vía de administración (subcutánea, sublingual etc), la inmunoterapia se administra en dos fases:

Fase de iniciación – Durante esta fase se administran dosis crecientes del extracto alérgico, hasta alcanzar la dosis terapéutica efectiva. Dependiendo del tiempo que se tarde en alcanzar la dosis óptima en esta fase inicial, la inmunoterapia se denomina:

- a) Rápidas (*rush*). Consisten en la administración diaria de varias dosis, administrando el tratamiento en días consecutivos. Las pautas rápidas son peor toleradas, pero alcanzan la protección con mayor rapidez.
- b) Agrupadas (cluster). Se inyectan varias dosis en un mismo día, con un intervalo semanal entre cada grupo de dosis. Estas pautas son ampliamente empleadas por registrar una tolerancia muy similar a las convencionales con mayor comodidad para el paciente al reducir de forma significativa el número de dosis hasta llegar al mantenimiento.
- c) Convencional. Consiste en una administración única diaria, con un intervalo semanal entre cada dosis, de esta forma puede tardarse entre 14-20 semanas en llegar a las dosis de mantenimiento.

Fase de mantenimiento - Comienza una vez que se alcanza la dosis terapéutica efectiva. En esta fase, similar en cualquier tipo de inmunoterapia, se repite, a determinados intervalos de tiempo (dos a cuatro semanas), la dosis óptima durante un periodo prolongado, habitualmente de tres a cinco años. La decisión de interrumpir la inmunoterapia con alérgenos debe ser individualizada.

En la actualidad, se considera que la inmunoterapia se debe introducir precozmente en el tratamiento de las enfermedades alérgicas, debido a que es el único tratamiento capaz de alterar el curso natural de la enfermedad alérgica (3,4).

La eficacia terapéutica va a depender de la calidad de la vacuna de alérgenos, por lo que siempre se han de utilizar vacunas estandarizadas, de potencia y estabilidad conocidas, y de la dosis óptima de mantenimiento (1)

En cuanto a los efectos secundarios acontecidos con la inmunoterapia, decir, que son afortunadamente cada vez más infrecuentes. Esto pudiera deberse a que las vacunas de alérgenos son cada vez más específicas, a que utilizamos pautas de inicio con menos efectos secundarios y a que se conocen mejor las situaciones en las dichas reacciones suelen ocurrir (asmáticos inestables, fase de inicio de la IT, primera inyección de un nuevo vial etc).

2. Mecanismo de acción de la inmunoterapia

En la actualidad se conocen algunos de los cambios inmunológicos producidos por la inmunoterapia subcutánea, y que se pueden resumir en:

- 1) Disminución en la producción de citocinas TH2 (IL-4, IL-5) con una disminución en la producción de IgE, disminución de la diferenciación de eosinófilos y en la activación de basófilos y mastocitos, con la consecuente disminución de la respuesta de hipersensibilidad inmediata.
- 2) Incremento en la producción de citocinas Th1 (IFN- γ , IL2, IL-12) y producción de IgG.
- 3) Incremento de células T reguladoras con producción de IL-10 y TGF- β , citocinas que controlan la respuesta inflamatoria, produciéndose una hiporrespuesta antígeno-específica.

Para explicar los efectos beneficiosos observados en los pacientes tratados con esta modalidad de tratamiento, se han propuesto diferentes teorías basadas en los cambios inmunológicos descritos con la inmunoterapia:

Teoría de los anticuerpos bloqueantes. La inmunoterapia favorecería la síntesis de los anticuerpos bloqueantes tipo IgG, que competirían con la IgE en la fijación a mastocitos, eosinófilos y otras células que expresen receptores para la IgE, inhibiéndose de esta forma la reacción de hipersensibilidad. En la actualidad esta teoría no está vigente, puesto que los incrementos de estos anticuerpos ocurren tanto en los pacientes que responden como en los que no responden a la inmunoterapia.

Estabilización de membranas celulares. La inmunoterapia produciría una estabilización de las membranas de los mastocitos y basófilos, con la consecuente disminución de la liberación de mediadores.

Anergia de células T. En los pacientes tratados con inmunoterapia, se ha observado disminución de la proliferación celular específica de antígeno, de la síntesis de citocinas y de la disminución de la

proliferación de los clones de los linfocitos T, hechos que apoyarían esta teoría. La anergia estaría producida por las dosis crecientes de antígeno y la síntesis de IL-10, potente citocina inmunosupresora.

Teoría de la desviación inmunitaria Th1-Th2. Según esta teoría, la inmunoterapia actuaría desviando la respuesta linfocitaria hacia subpoblaciones Th1, corrigiendo el predominio existente en los pacientes alérgicos de las subpoblaciones Th2, lo cual disminuiría el estímulo de los linfocitos B y, por tanto, disminuiría la síntesis de IgE. Por otro lado, al disminuir la IL-5 disminuiría también el número de eosinófilos y su activación. La desviación inmune Th1-Th2 podría explicarse en parte por la inducción de apoptosis (muerte celular) de los linfocitos Th2 observada en los pacientes que responden a la inmunoterapia.

Las líneas actuales de investigación apoyan la teoría del cambio Th2 a Th1 con la participación de la IL-10, células T reguladoras y posible implicación de las células dendríticas.

Los mecanismos inmunológicos que subyacen al efecto beneficioso comprobado de la inmunoterapia sublingual no son bien conocidos. A pesar de ello, parece que juegan un papel importante el tejido linfoide de la mucosa oral, formado por el anillo de Waldeyer (procesamiento del antígeno), las células dendríticas en la orientación de un tipo de respuesta inmune (tolerancia), las células T reguladoras y algunas citocinas como la IL-10 y IFN- γ . Por otra parte no se sabe si la inmunoterapia sublingual induce los mismos cambios inmunológicos que la inmunoterapia subcutánea, aunque hay datos que apoyarían que los cambios pueden ser similares (aumento de los niveles IgG4, respuesta Th1 promovida por la IL-12 producida por las células presentadoras de Ag de la mucosa oral etc).

3. Productos alérgicos para inmunoterapia

Se define como *producto alérgico*, a aquel producto biológico, en que se incluyen extractos de alérgenos (preparación de alérgenos obtenida mediante la extracción de componentes activos de una materia prima con un solvente adecuado) y otros productos, que

se administra a un individuo para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de alergias y enfermedades alérgicas.

La Organización Mundial de la Salud definió el concepto de *vacuna de alérgenos* en lugar de extracto de alérgenos para indicar que las vacunas (extractos de alérgenos) modifican o ajustan la respuesta inmunitaria en las enfermedades alérgicas y forman parte de una amplia categoría de terapias utilizadas actualmente y que están siendo desarrolladas para tratar otras enfermedades inmunológicas e infecciosas. (1)

Las vacunas más comúnmente usadas en la práctica de la alergología clínica están disponibles ahora como productos estandarizados o pendientes de estandarización.

Un *extracto alérgico estandarizado* se define como aquel con composición conocida procedente de una fuente de material alérgico adecuada y una potencia alérgica total conocida, que es constante lote tras lote.

Los productos alérgicos para inmunoterapia pueden ser tanto vacunas no modificadas como vacunas modificadas física o químicamente:

Extractos acuoso: Se pueden presentar en solución o liofilizados para reconstituir antes de su uso. Se pueden administrar por vía subcutánea (inyectable) o por vía sublingual. Los principales inconvenientes de este tipo de extractos por vía inyectable son que precisan un número elevado de inyecciones para alcanzar la dosis de mantenimiento, y que presentan un mayor riesgo de producir reacciones generales (entre un 20 y 40% según distintas revisiones), y pueden perder potencia debido a problemas de estabilidad.

Extractos modificados Son extractos acuosos a los que se ha sometido a una modificación de tipo físico (extractos *depot*), de tipo químico (modificación con aldehídos) o combinadas (extractos modificados química y físicamente).

a) *Extractos depot o retardados:* Únicamente pueden administrarse por vía subcutánea. Son extractos en suspensión adsorbidos

mayoritariamente a hidróxido de aluminio y, en algunos casos, a fosfato cálcico o tirosina, lo que permite que se liberen lentamente en el lugar de la inyección. El uso de estos productos proporciona una mayor estabilidad al producto final.

- b) *Modificación química*: Actualmente están comercializados extractos modificados con aldehídos, como el formaldehído y el glutaraldehído, conocidos también como alergoides o extractos polimerizados. Distintos estudios han demostrado que la eficacia clínica se mantiene con estas vacunas modificadas, y que los preparados de peso molecular elevado son más seguros que las vacunas acuosas no modificadas. Se han desarrollado técnicas de despigmentación, que no afectan a las propiedades inmunológicas del extracto, y que permiten la eliminación de constituyentes extraños de bajo peso molecular adsorbidos por las proteínas alergénicas.
- c) *Modificación combinada*: Son las vacunas modificadas física y químicamente, entre las que se incluyen las modificadas con formaldehído y adsorbidas a hidróxido de aluminio, las vacunas modificadas con glutaraldehído y adsorbidas a tirosina o las vacunas de extractos despigmentados, polimerizados con glutaraldehído y adsorbidos a hidróxido de aluminio.

4. Inmunoterapia y Asma

La evidencia actual parece apoyar la *eficacia* de la IT en el asma con un nivel I de evidencia (Oxford Centre for Based-Evidence Medicine Levels of Evidence, Mayo 2001).

La inmunoterapia específica con alérgenos ha demostrado ser efectiva en estudios realizados rigurosamente, controlados a doble ciego con placebo, tanto en niños como en adultos. En pacientes con asma, la eficacia de la inmunoterapia (subcutánea, sublingual) se traduce en una disminución de los síntomas de asma, una reducción en el uso de fármacos antiasmáticos y una mejora de la hiperreactividad bronquial (1, 5-9).

Se ha podido observar que la eficacia de la inmunoterapia específica se mantiene durante varios años tras la interrupción de

la administración de las vacunas (10,11), en este sentido, Shaikh et al (12) compararon la IT con la budesonida inhalada, indicando que al dejar dichos tratamientos, el beneficio obtenido en pacientes asmáticos con la IT sobre los síntomas y el FEV1 se mantenía al menos durante un año, mientras que tras dejar la budesonida los beneficios se perdían en unos dos meses.

Otros aspectos relacionados con la eficacia de la IT y que apoyan la idea de que esta modalidad de tratamiento puede llegar a modificar el curso natural de la enfermedad, se refieren al efecto protector contra el desarrollo de nuevas sensibilizaciones en pacientes monosensibles (13), o la reducción del riesgo de desarrollar asma en niños con rinitis alérgica (14).

Siguiendo las recomendaciones del Comité de Inmunoterapia de la Sociedad Española de Alergia, en el asma bronquial, la inmunoterapia estaría indicada cuando el control clínico sea inadecuado a pesar de la realización de las medidas de educación y evitación alérgica que se hayan recomendado, y siempre y cuando se cumplan unos requisitos básicos de selección como son:

- a) Evidencia de la relación de los síntomas con el alérgeno que se va a incluir en la composición de la vacuna.
- b) Demostración de un mecanismo mediado por la IgE como principal responsable de los síntomas clínicos
- c) Adecuado equilibrio en el cociente riesgo/beneficio para el paciente
- d) Disponibilidad de un extracto de calidad contrastada para uso terapéutico.

Por otra parte, el uso de la inmunoterapia estaría contraindicada en las siguientes situaciones:

- a) Enfermedades inmunopatológicas e inmunodeficiencias graves.
- b) Enfermedades neoplásicas.
- c) Mal seguimiento y/o cumplimiento del tratamiento por parte del paciente.
- d) Enfermedades psicológicas y/o psiquiátricas graves.
- e) Tratamientos con fármacos β -bloqueantes, independientemente de que se administren por vía oral o tópica.

- f) Asma grave e inestable, no controlada mediante farmacoterapia.
- g) Obstrucción bronquial irreversible con FEV1 < 70% del esperado tras la instauración de la farmacoterapia adecuada.
- h) Enfermedades cardiovasculares que contraindiquen y/o aumenten el riesgo de efectos adversos asociados al tratamiento con adrenalina.
- i) Paciente pediátrico con edad inferior a los 5 años (contraindicación relativa).
- j) Paciente en periodo de gestación. No obstante, si una mujer planea quedarse embarazada (o se queda embarazada) y está recibiendo una vacuna en fase de mantenimiento y la está tolerando bien, puede seguir administrándose durante la gestación. Con respecto a la lactancia, la inmunoterapia no está contraindicada en esta etapa.

5. Manejo práctico de la inmunoterapia.

La inyección de la inmunoterapia debe estar a cargo de personal adiestrado y aunque suele ser segura, se deben adoptar algunas precauciones (15):

- a) Debe ser administrada en centros que dispongan de las medidas básicas para el tratamiento inmediato de una posible reacción:
 - 1 Adrenalina 1/1000.
 - 2 Broncodilatadores de acción corta (parenteral e inhalador).
 - 3 Antihistamínicos de 1ª generación (oral y parenteral).
 - 4 Corticoides (vía parenteral).
 - 5 Oxigenoterapia.
 - 6 Compresores, jeringas, agujas hipodérmicas, agujas de gran calibre y sistemas de canalización de vías venosas.
- b) Los pacientes deben permanecer en el consultorio durante al menos 30 minutos después de la inyección para poder vigilar los acontecimientos adversos.
- c) Si el paciente experimenta efectos adversos en el consultorio, se debe administrar tratamiento de urgencia y estabilizar al paciente. Tras ello puede remitirse a su domicilio o valorar la derivación a servicios de urgencia.

5.1. Antes de administrar la dosis

Preguntar al paciente si está tomando medicamentos contraindicados en la inmunoterapia (β -Bloqueantes oral o colirio para glaucoma) o si presenta contraindicación para la administración de adrenalina (HTA mal controlada, cardiopatía, hipertiroidismo, glaucoma). *No proceder a su administración, en caso afirmativo.*

Descartar la presencia de síntomas bronquiales (tos, broncoespasmo, etc.), enfermedad infecciosa febril (infección vías respiratorias, catarro, fiebre, viremia, enfermedades exantemáticas en niños, TBC activa, hepatitis...) o que el paciente haya recibido en los últimos días alguna vacuna de virus vivos (Triple Vírica, Rubéola, Varicela, Gripe Virus Entero, etc.). *Retrasar la administración del extracto si recibió vacuna de virus vivos hace menos de 10 días, y una semana en caso de presentar infección respiratoria, fiebre, algún proceso infeccioso, asma inestable o si el flujo espiratorio máximo es un 20 % inferior a sus valores basales habituales.*

En caso de embarazo, *se puede continuar el tratamiento si se encuentra en dosis de mantenimiento. En caso de duda, consultar con su Alergólogo.*

Controlar si hubo buena tolerancia de la dosis anterior, descartando si hubo reacciones locales o sistémicas, ajustando la dosis si fuera necesario (Tabla 1).

Tabla 1. Manejo de las reacciones adversas a inmunoterapia.

Tipo de reacción	Tratamiento	Modificación de la pauta
Locales inmediatas (en los primeros 30 minutos): si el diámetro mayor es superior a 5 cm en adultos o 3 cm en niños	Dependiendo de la intensidad: - Aplicar frío local - Antihistamínicos orales Observación durante 60 minutos (cuidado, pueden predecir evolución a reacción sistémica).	Se volverá a la dosis anterior tolerada, repitiéndola dos veces, para después seguir con la pauta establecida previamente.

<p>Locales tardías (al cabo de una hora o más): si el diámetro mayor es superior a 10 cm en adultos o 7 cm en niños</p>	<p>Solo si son muy molestas. Por orden: - Aplicación de frío en el área afectada. - Antihistamínicos orales. - Esteroides orales (solo cuando la intensidad de la reacción lo requiera).</p>	<p>Se repetirá la última dosis tolerada.</p>
<p>Sistémicas <i>Reacciones sistémicas leves:</i> rinitis leve y/o tos o síntomas inespecíficos. <i>Reacciones sistémicas moderadas:</i> urticaria, angioedema, asma. <i>Reacciones sistémicas severas o Shock anafiláctico:</i> reacción de rápida evolución que cursa con prurito, eritema, hipotensión, mareo, obstrucción bronquial, etc</p>	<p>Medidas de anafilaxia según intensidad:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Torniquete en la zona proximal al lugar de la inyección. 2. Adrenalina (1/1.000) vía IM: 0.01 ml/kg de peso/ dosis sin pasar de 0.5 ml en cada dosis, se puede repetir en tres ocasiones a intervalos de 15 min. 3. Si broncoespasmo considerar: <ul style="list-style-type: none"> - Oxígeno a flujo 4 a 8 l/min. - Beta 2 de acción corta. 4. Si aparece urticaria, prurito, enrojecimiento generalizado o rinitis: Antihistamínicos (vía IV ó IM). 5. Corticoides por vía IV (no resultan eficaces en el tratamiento inmediato). 	<p>Después de una reacción sistémica remitir al alergólogo</p>

Control del tiempo transcurrido desde la última aplicación. En caso de retraso en la administración de la dosis, se procederá del siguiente modo: **Durante el periodo de Iniciación:** Retraso de hasta 4 semanas (repetir la última dosis tolerada), retraso de 5 semanas (Repetir la penúltima dosis tolerada), más de 5 semanas (consultar al alergólogo). **Durante el periodo de Mantenimiento:** Retraso de 6 – 8 semanas (repetir la última dosis tolerada), más de 8 semanas (consultar al alergólogo).

5.2. Administración de la dosis

- 1) Lavarse las manos
- 2) Comprobar la pertenencia al paciente de la vacuna y la fecha de caducidad.

- 3) Seleccionar el vial que corresponda, agitarlo suavemente y extraer la dosis correspondiente mediante jeringa desechable de 1 ml.
- 4) Confirmar que el vial y la dosis son los correctos.
- 5) Técnica de administración:
 - 1 Desinfección del tapón del vial y de la piel de la zona donde se administrará el extracto.
 - 2 Administración por vía subcutánea poco profunda: tomar un pellizco de la piel entre los dedos índice y pulgar, insertar la aguja con el bisel hacia arriba, formando un ángulo de 45° con la piel, en la cara externa del brazo en el punto medio entre el hombro y el codo y en la misma línea de éste. Soltar la piel, aspirar lentamente para asegurarse que la aguja no está en un vaso sanguíneo, si esto ocurre, sacar la aguja y repetir todo el proceso. Si el volumen a inyectar es alto, repetir la aspiración. Inyectar muy lentamente la dosis del extracto (menor reacción local), y esperar 5 segundos antes de retirar la aguja.
 - 3 No se debe frotar la zona tras la aplicación.
 - 4 Se recomienda alternar los brazos en las respectivas administraciones.
- 6) Anotar en la Cartilla de Seguimiento (16) la fecha, dosis y el brazo en el que se administra la vacuna, y recordar al paciente la fecha de la dosis siguiente.
- 7) La valoración se realiza a los 30 minutos. Se debe aconsejar no realizar ejercicios físicos intensos, ni tomar baños calientes en las 3 horas siguientes.

5.3. Actitud en caso de reacciones adversas

La inmunoterapia puede producir reacciones adversas que se clasifican en locales sistémicas.

Se considera reacción local cuando aparece induración (> 5 cm. en adultos y 3 cm. en niños). Según el tiempo de aparición puede ser: *Inmediatas*, cuando aparecen en los primeros 30 minutos o *Tardías*, cuando aparecen al cabo de una hora o más.

Las reacciones sistémicas se caracterizan por signos y/o síntomas generalizados que se producen a distancia del lugar de la inyección.

Estas reacciones habitualmente comienzan en unos pocos minutos tras la administración y más raramente después de los 30 minutos. Según su intensidad, se consideran:

- 1) *Reacciones sistémicas leves*: rinitis leve y/o tos o síntomas inespecíficos.
- 2) *Reacciones sistémicas moderadas*: urticaria, angioedema, asma.
- 3) *Reacciones sistémicas severas o Shock anafiláctico*: reacción de rápida evolución que cursa con prurito, eritema, hipotensión, mareo, obstrucción bronquial, etc. que requiere tratamiento intensivo precoz.

Las reacciones adversas pueden requerir tratamiento y, en ciertos casos; modificaciones en la pauta de inmunoterapia. El manejo de las reacciones adversas se esquematiza en la tabla 1.

Bibliografía

- 1) BOUSQUET, J., LOCKEY, R.F., MALLING, H.J. (1998), «WHO Position Paper: Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases», *Allergy* 53(Suppl 44), pp. 1-49.
- 2) CANONICA, W., et al. (2009), «Sub-lingual Immunotherapy, World Allergy Organization Position paper 2009», *Allergy* 64 (suppl 91), pp. 1-59
- 3) MOLLER, C. et al. (2002), «Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study) », *J Allergy Clin Immunol* 109, PP. 251-256.
- 4) DURHAM, S.R., et al. (1999), «Long-term clinical efficacy of grass pollen immunotherapy», *N Eng J Med* 341, pp. 468-475.
- 5) MAILING H.J., (1998), «Immunotherapy as an effective tool in allergy treatment», *Allergy* 53, pp.461-472
- 6) ROSS, R.N., NELSON, H.S., FINEGOLD, I. (2000), «Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of asthma: a meta-analysis of prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled studies», *Clin Ther* 22, pp. 329-341.
- 7) ABRANSON, M., PUY, M., WEINER, J., (2010), J. «Inmunoterapia con alergenos inyectables para el asma (Revision Cochrane traducida)», *Cochrane Database of Systematic Reviews*.

- 8) PENAGOS, M., et al. (2008), «Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age», *Chest* 133, pp. 599-609.
- 9) OLAGUIBEL, J.M., ÁLVAREZ PUEBLA, M.J. (2005), «Efficacy of sublingual allergen vaccination for respiratory allergy in children. Conclusions from one metaanalysis», *J Investig Allergol ClinImmunol* 15, pp. 9-16
- 10) ENG, P.A., BORER-REINHOLD, M., HEINEN, I.A., GNEHM, H.P. (2006), «Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood», *Allergy* 61, pp.198-201.
- 11) DURHAM, S., WALKER, S.M., VARGAS, E. (1999), «Long term efficacy of grass-pollen immunotherapy», *N Eng J Med* 341, pp. 468-475.
- 12) SHAIKH, W.A., (1997), «Immunoterapy versus inhaled budesonide in bronchial asthma: An open, parallel, comparative trial», *Clinical and Experimental Allergy* 27(suplemento 11), pp.1279-1284.
- 13) PAJNO, G.B., et al, (2001), «Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy: a six-year follow-up study», *Clin Exp Allergy* 31, pp.1392-1397.
- 14) JACOBSEN, L., et al. (2007), «The PAT investigator group. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study», *Allergy* 62, pp. 943-948.
- 15) Manejo práctico de la inmunoterapia, disponible en www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud o en www.SEAIC.org.
- 16) Cartilla de Inmunoterapia disponible, en: www.SEAIC.org.