



OPTIMIZANDO EL ABORDAJE DEL ASMA BRONQUIAL

Manuel Alcántara Villar
(coordinador)

un
i Universidad
Internacional
de Andalucía
A

Optimizando el abordaje del asma bronquial. Manuel Alcántara Villar (coordinador)

Sevilla: Universidad Internacional de Andalucía, 2023. ISBN: 978-84-7305-396-8. Enlace: <http://hdl.handle.net/10334/7376>

CAPÍTULO 8

¿CUÁL ES EL PAPEL DE LA INMUNOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DEL ASMA?

MANUEL ALCÁNTARA VILLAR
FEA Alergología. Hospital Universitario de Jaén.

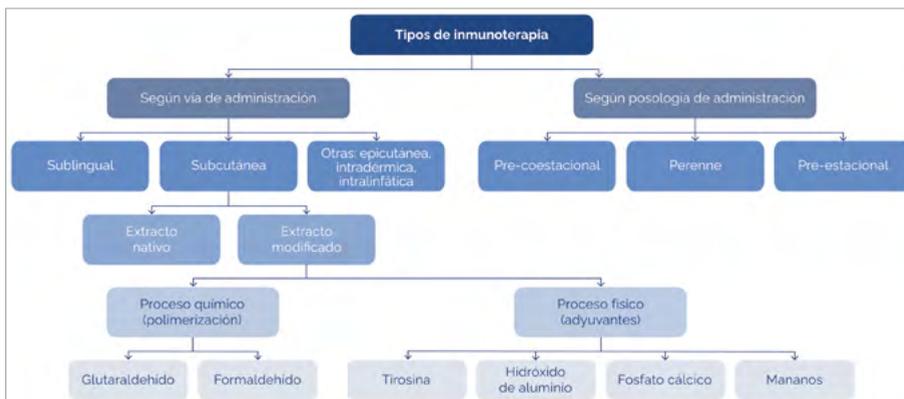
1. Introducción

La inmunoterapia con alérgenos (ITA) es un tratamiento que se utiliza para reducir la respuesta alérgica en personas que sufren de alergia. Consiste en la administración repetida, del alérgeno responsable de la respuesta clínica alérgica en el paciente (por ejemplo, polen, ácaros del polvo o caspa de mascotas) durante un período de tiempo prolongado, generalmente de tres a cinco años, con el objetivo de aliviar los síntomas a largo plazo y mejorar su calidad de vida.

En la actualidad disponemos de tratamientos muy eficaces para control de los síntomas y la inflamación de base en el asma, sin embargo la ITA es el único tratamiento que es capaz de modificar la respuesta inmunitaria subyacente proporcionando, en última instancia, beneficios clínicos a largo plazo, como la prevención tanto de la aparición de nuevas sensibilizaciones alérgicas como de la progresión de la enfermedad. De hecho, cuando el tratamiento es instaurado de manera temprana, en la mayoría de los casos la enfermedad o desaparece o queda relegada a episodios de escasa relevancia. Todo esto hace que la ITA sea considerada como el único tratamiento de las enfermedades alérgicas capaz de modificar el curso natural de la enfermedad. (BOUSQUET, J. 1998)

La ITA fue introducida en la práctica clínica hace más de un siglo por Leonard Noon, que observó y posteriormente publicó en la revista Lancet, que la inoculación de extracto de polen de gramíneas, en pacientes afectos de Fiebre del Heno, conseguía prevenir los síntomas de dicha enfermedad. Desde entonces ha ido evolucionando en varios aspectos: contenido alergénico, vehículo, adyuvante, vía de administración etc. En conjunto, estos cambios han conducido a una mejora notable tanto en la eficacia como en el perfil de seguridad del tratamiento. En la práctica clínica, las vías de administración convencionales son actualmente la inmunoterapia subcutánea (SCIT) y la inmunoterapia sublingual (SLIT). Se están investigando otras vías, como la epicutánea y la intralinfática. (Figura 1)

Figura 1. Tipos de inmunoterapia. Fuente Manual CAJMIR.
 Disponible online <https://manualcajmir.com/home/init>



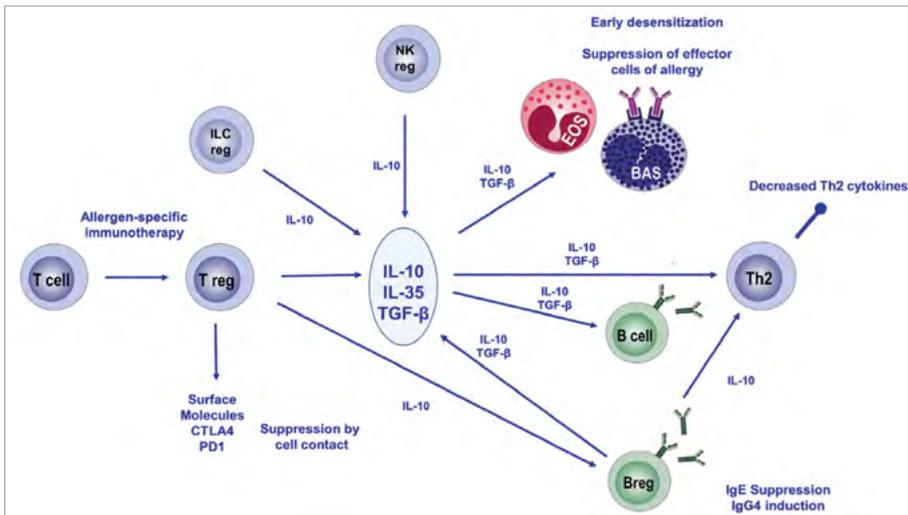
Hoy en día con la literatura médica disponible resulta incuestionable la eficacia de la ITA en el alivio de los síntomas y el control de la enfermedad alérgica respiratoria, tanto administrada por vía subcutánea (SCIT) como sublingual (SLIT). Los resultados de diversos estudios parecen adjudicarle también un papel preventivo en la evolución de estas enfermedades.

El tratamiento con ITA debe ser supervisado por el alergólogo y se debe llevar a cabo en un entorno seguro y controlado debido al riesgo de reacciones alérgicas graves.

2. Cambios en la respuesta inmunológica tras la inmunoterapia

La ITA produce una amplia cascada de cambios inmunológicos (Figura 2), que requieren la interacción tanto de la respuesta inmunitaria innata como de la adaptativa y cuyo objetivo principal es restaurar la tolerancia inmunitaria a los alérgenos. En la tolerancia inmunitaria, se producen cambios en las respuestas de las células T y B de memoria específicas de alérgenos, una disminución de la IgE y un aumento de la producción de IgG4 por parte de las células B, así como una regulación a la baja de los umbrales de activación de mastocitos y basófilos. (ALVARO-LOZANO, M. 2020).

Figura 2. Inmunorregulación de las respuestas inmunitarias alérgicas como consecuencia de la ITA.



La ITA produce cambios inmunológicos, tanto en las células T y B que se traducen en una clara y pronta disminución de la reactividad al alérgeno; a nivel cutáneo, observándose una disminución en el crecimiento de pápula en los test cutáneos con ácaros; así mismo el cambio se aprecia en mucosas, con una menor respuesta en el test de provocación nasal con ácaros. (LACK, G. 1997)

A nivel sérico se detecta un aumento de producción de anticuerpos IgG4 contra los alérgenos con el que fueron tratados los pacientes.

La administración de altas dosis de alérgeno, ya sea por inyección o por vía sublingual durante la inmunoterapia, provoca la inducción de células dendríticas (CD), que conduce a una diferenciación por parte de las Células T nativas, hacia Células T reguladoras (CTreg), fundamentales para inducir un estado de tolerancia hacia el alérgeno. Estas CTreg expresan moléculas FOXP3 (Forkhead box proteín 3) en su membrana. Pero hoy día se ha demostrado que las propias CD en la ITA, producen las mencionadas moléculas FOXP3, que desarrollan su efecto inhibitorio sobre la señal de transcripción STAT6 de membrana, que facilitaría la producción de IL-4, que a su vez abre el paso a la producción de IgE específica; la acción supresora de estas moléculas producidas por las CD sobre la respuesta alérgica se ha demostrado en ratones sensibilizados con ovalbumina. (DURHAM, S. R. 2010, LIU, X. -Y. 2017, HOFFMANN, H. J. 2017)

La ITA también disminuye la producción de ciertas citoquinas que se hayan elevadas por el aumento de linfocitos TH2 (IL-25, IL-31, IL-33 y en especial como la Lipoproteína del estroma tiroideo, que está altamente implicada en el llamado “remodelado” de la vía aérea, de nefastas consecuencia a medio y largo plazo. (JUTEL, M. 2015)

Otro mecanismo de acción demostrado en la ITA, es la inducción de apoptosis en los linfocitos TH2, lo que junto con los mecanismos vistos anteriormente, contribuye a inducir tolerancia inmunológica al alérgeno. (GUERRA, F. 2001)

Desde el punto de vista cronológico, la ITA tiene efectos desensibilizantes rápidos en los mastocitos y basófilos, lográndose cierta protección de las respuestas anafilácticas en días o semanas. Con el paso de las semanas se produce la inducción de células T reguladoras que expresan IL-10 y TGF- β . Aproximadamente 2 meses después del comienzo del tratamiento hay un aumento de la IgE específica con un incremento posterior de la IgG específica, particularmente de la IgG4, lo cual precede a la disminución de la IgE específica, que es evidente solo tras 3 a 4 años de tratamiento. Estudios hechos con biopsias de seguimiento varios años después del comienzo de la inmunoterapia han demostrado disminución de la infiltración celular.

3. Indicaciones y contraindicaciones de la inmunoterapia en el asma

Las indicaciones para la ITA en el asma alérgica incluyen el control subóptimo con medicamentos, el efecto adverso de los medicamentos y/o las medidas de

Figura 3. Cambios cronológicos en el sistema inmune asociados al uso de la ITA (ZULUAGA, L. S. D. 2015).



control ambiental; el deseo del paciente de evitar la farmacoterapia a largo plazo; y la presencia de afecciones alérgicas comórbidas.

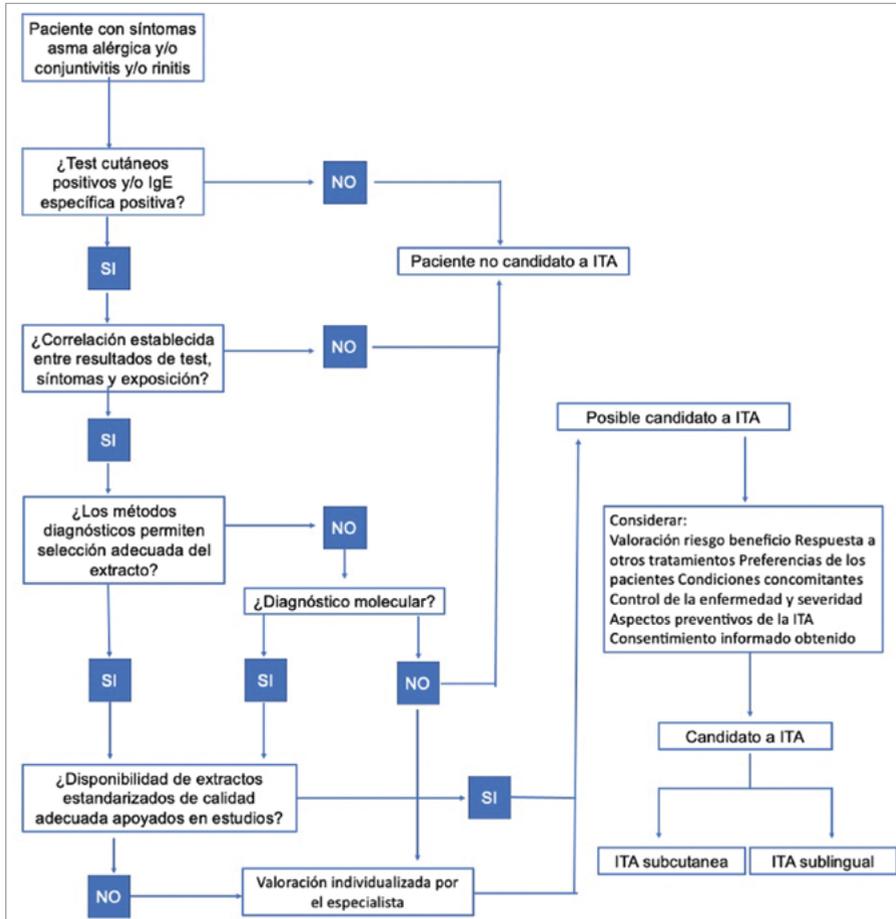
En todos los casos habrá que valorar el beneficio de la ITA frente al riesgo relativo asociado para cada paciente y siempre y cuando demostremos una sensibilización clínicamente relevante, para lo que se requiere una buena historia clínica y la demostración de la IgE específica a un alérgeno por pruebas intraepidérmicas (prick test) o por técnicas de laboratorio. (Figura 4)

Un problema importante en el diagnóstico etiológico correcto es la elevada frecuencia de polisensibilización. En este sentido, el diagnóstico molecular (DM), desempeña un papel fundamental, ya que permite identificar el perfil de sensibilización en los pacientes con polisensibilizaciones debidas a fenómenos de reactividad cruzada, mediante el uso de marcadores como son los alérgenos mayoritarios y/o los panalérgenos, para conocer si la sensibilización de un paciente a varias fuentes alérgicas es debida a una polisensibilización real, a fenómenos de reactividad cruzada, o a ambos.

Aunque las indicaciones clínicas para la ITA son específicas y aceptadas de manera amplia, las contraindicaciones para la ITA difieren entre las guías clínicas.

Las contraindicaciones clínicas (CIC) pueden ser “absolutas” o “relativas”, de acuerdo si una condición/enfermedad hace al uso particular de la ITA no recomendable de forma absoluta o potencial (relativa). Tratar un paciente con contraindicaciones relativas se justifica, si el beneficio esperado supera cualquier riesgo de empeorar la condición. Además, no está bien establecido si las mismas CIC aplican a la inmunoterapia sublingual y la inmunoterapia subcutánea.

Figura 4: Algoritmo para la selección del paciente candidato a inmunoterapia.
Adaptado del algoritmo propuesto por el grupo QUASAR 17.



El último posicionamiento de la EAACI (PITSIOS C. 2015) nos propone que la decisión final sobre la administración de ITA en pacientes con enfermedades concomitantes debe basarse en la evaluación individual de la condición médica y del riesgo beneficio para cada paciente. En este posicionamiento, se consideran como contraindicaciones absolutas: asma no controlada, neoplasia maligna activa, SIDA y edad menor a 2 años, así como el embarazo en el caso de

iniciación de la ITA. Como contraindicaciones relativas: asma parcialmente controlada, uso de betabloqueantes e inhibidores de la ECA, enfermedades cardiovasculares, infección por VIH, inmunodeficiencias, los trastornos mentales y el uso de fármacos inmunosupresores (Tabla I).

Tabla 1. Contraindicaciones clínicas de la IT con alérgenos en asma.
Adaptado de Posicionamiento de la EAACI (PITSIOS C, 2015).

| | |
|--|---|
| Asma | El asma no controlada es una CI* absoluta (aunque, posiblemente, temporal) para la IT con aeroalérgenos (ITA) El asma parcialmente controlada es una CI relativa para la IT Grado de recomendación: A para ITSC, D para ITSL. |
| Enfermedades autoinmunes (EA) | Las EA en remisión es una CI relativa para ITA Formas activas de EA son CI absolutas Grado de recomendación D |
| Neoplasias malignas | Son consideradas CI absolutas Grado de recomendación D |
| Beta-bloqueantes | CI relativa para ITA Cuando sea posible, deben ser sustituidos por una alternativa en pacientes con ITA; si no fuera posible se valorará individualmente basándose en el cociente riesgo/beneficio Grado de recomendación C |
| Inhibidores de la IECA | No es CI para ITA Grado de recomendación C |
| Inhibidores de la mono amino oxidasa (IMAO) | Se debe tener especial precaución en el uso de adrenalina en pacientes en tratamiento con IMAO Grado de recomendación D |
| Enfermedad cardiovascular | La enfermedad cardiovascular por sí sola no es CI para la IT con veneno de himenópteros, pero es una CI relativa para la ITA Deben evaluarse cuidadosa y preferiblemente con el cardiólogo antes del inicio de la IT: el estado de la enfermedad cardiovascular, el tratamiento y el riesgo de anafilaxia (con necesidad de adrenalina para el tratamiento) Grado de recomendación D |
| Niños menores de 5 años | La AIT no es una opción de tratamiento para niños de 0-2 años, considerándose una CI absoluta En los niños de 2 a 5 años es una CI relativa la ITA, considerándose como opción terapéutica solo en casos seleccionados Grado de recomendación C |
| Embarazo | CI absoluta de iniciar la IT durante el embarazo Se recomienda continuar la ITA si estaba en mantenimiento, era bien tolerada y resultaba eficaz, pero con precaución Grado de recomendación D |
| Inmunodeficiencias adquiridas | La infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es una CI relativa y debe ser evaluada de manera individual Grado de recomendación D El sida se considera una CI absoluta Grado de recomendación: no definido |
| Otras enfermedades crónicas | La ITA puede prescribirse dependiendo de las condiciones individuales del paciente, considerando estas entidades como CI relativas Grado de recomendación: no definido |

CI*: Contraindicación

4. Eficacia de la inmunoterapia en el asma

Una larga lista de ensayos clínicos y metaanálisis sobre ITA controlada a doble ciego con placebo en rinitis y asma, realizados fundamentalmente en las últimas décadas, no dejan lugar a la duda, acerca de la eficacia de la ITA en la enfermedad respiratoria alérgica, tanto administrada por vía subcutánea (SCIT) como sublingual (SLIT). (DURHAM, S. R. 2010)

El primer gran metaanálisis que demostraba la eficacia de la ITA en el asma se publicó en 1995 en la prestigiosa revista de Neumología, *American Journal Respiratory Critical Care Medicine*, realizado sobre 20 ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, publicados entre 1954 y 1990, demostrándose mejoría de los síntomas asmáticos, de las pruebas funcionales respiratorias (FEV1), en la hiperreactividad bronquial inespecífica, así como en los requerimientos de medicación antiasmática por parte de los pacientes. (ABRAMSON M.J. 1995.)

Con posterioridad el mismo autor ha venido publicando varias actualizaciones con metaanálisis realizados sobre bastantes más ensayos clínicos, así el de 2010 incluye 88 ensayos clínicos, con 3792 pacientes asmáticos, y realizados con ácaros (41), pólenes (27) epitelios (10) hongos (2) y látex (2), y algunos con varios alérgenos. (ABRAMSON, M. J. 2010)

La mayoría de los estudios incluidos en estos metaanálisis están realizados con extractos alérgicos nativos, pero en los últimos 10 años son múltiples los ensayos publicados con extractos alérgicos modificados (alergoides, es decir extractos polimerizados que conservan buena parte de su inmunogenicidad pero no así la alergenidad) consigue niveles de tolerancia a alérgenos en la vía respiratoria, tales que para conseguir los efectos nocivos, previos al tratamiento haya que aumentar varias veces la concentración de los mismos, además de considerables mejorías en cuanto a síntomas asmáticos o uso de medicación (AMEAL, A. 2005)

Una reciente revisión sistemática para evaluar la efectividad, la rentabilidad y la seguridad de la ITA en el asma alérgica, en la que se incluyeron 98 estudios que cumplían criterios de inclusión, concluye que la ITA puede lograr reducciones sustanciales en las puntuaciones a corto plazo de los síntomas y la medicación en el asma alérgica. Sin embargo, se asocia con un aumento moderado del riesgo de efectos adversos sistémicos y locales, aunque relativamente infrecuentes. (DHAMI, S. 2017)

Un aspecto importante es la reducción en la medicación necesaria para el control de la enfermedad en los niños asmáticos tratados con ITA, ya que estos pueden disminuir significativamente la cantidad de esteroides inhalados, medicación en estas fases tempranas de crecimiento, que tiene acción negativa, como se sabe. (ZIELEN, S. 2010)

La ITA administrada por vía sublingual (SLIT) también ha demostrado una alta eficacia tanto en el asma bronquial como en la rinitis alérgica. (CALDERÓN, M. A. 2012)

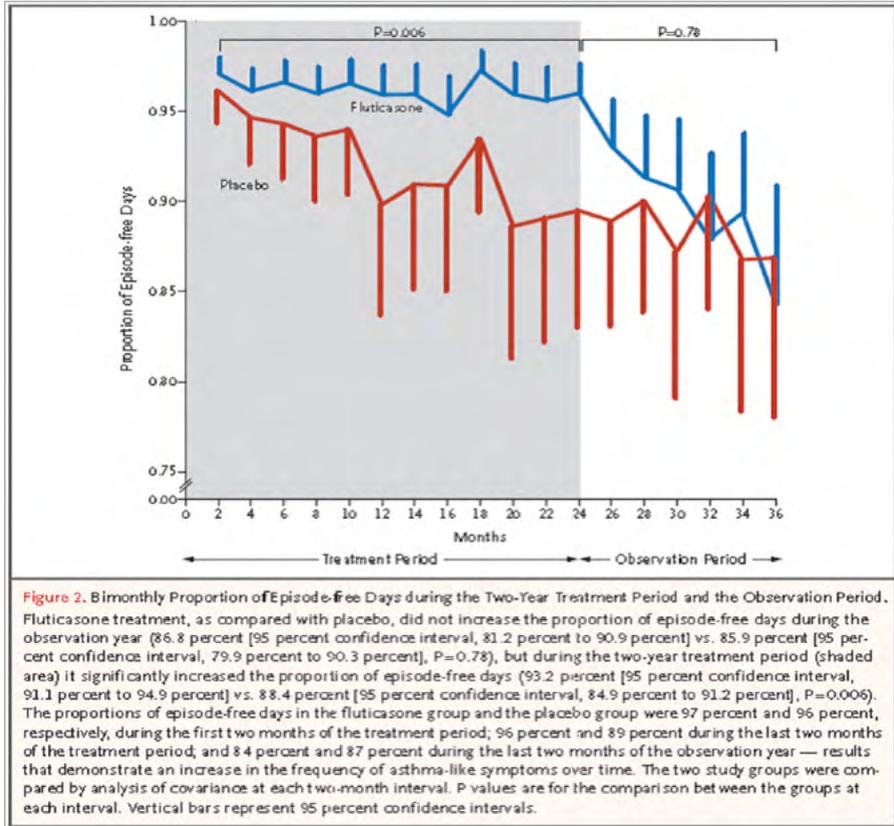
Un estudio llevado a cabo con extracto de ácaros del polvo domestico en tabletas, en pacientes con asma a los que se inició una reducción del tratamiento con esteroides inhalados, demuestra una significativa disminución de la probabilidad de desarrollar exacerbaciones graves o moderadas, en los pacientes del grupo de tratamiento activo en comparación con placebo. (VIRCHOW, J. C. 2016) La publicación de este estudio motivó que la GINA (Global Initiative for Asthma), incluyera y recomendara, por primera vez, la utilización de ITA en el asma moderada y leve, en su actualización de 2017.

En un estudio sobre el efecto de la ITA en el cual se siguieron 688 niños asmáticos durante un período de 20 años se demostró que tres de cada cuatro niños no tuvieron asma durante la vida adulta. (RACKEMANN, F. M. 1958) Al contrario que la ITA, el tratamiento con corticoides inhalados, no modifica la evolución del asma; y aunque contribuyen notablemente al control del asma mientras los utiliza el paciente, este efecto desaparece tras dejar el corticoide; lo que se demuestra en un estudio de seguimiento de 285 niños asmáticos durante dos años, en los que la notable mejoría alcanzada por el grupo tratado con fluticasona respecto al grupo control, desaparece tras dejar el corticoide, asemejándose al grupo tratado con placebo (Figura 5). (GUILBERT, T. W. 2006)

Entre los beneficios clínicos que se esperan con la ITA, además del alivio de los síntomas y la reducción del uso de medicamentos, está la prevención de nuevas sensibilizaciones y evitar la progresión de la enfermedad a formas más graves (PURELLO-D'AMBROSIO, F. 2001). En el estudio PAT (Preventive Allergy Treatment) se demostró que la ITA en niños menores de 6 años con rinitis disminuía significativamente el riesgo de desarrollar posteriormente asma en comparación con los niños tratados solo con tratamiento sintomático (JACOBSEN, L. 2007). Un reciente metaanálisis apoya un posible efecto preventivo de la ITA en la aparición del asma y sugieren un efecto potenciado cuando se administra en

niños, monosensibilizados y durante al menos 3 años, independientemente del tipo de alérgeno. (FARRAIA, M. 2022)

Figura 5. En esta grafica se aprecia como cuando cesa el tratamiento corticoide, la mejoría en cuanto a proporción libre de síntomas asmáticos ,disminuye hasta ser similar a la del placebo.



5. Seguridad de la inmunoterapia en el asma. (MORENO, C. et al, 2012)

La ITA ha demostrado ser segura, aunque no esta exenta de reacciones adversas. En general, se considera que la ITA administrada por vía sublingual (SLIT)

es más segura que la ITA administrada por vía subcutánea (SCIT). En la actualidad la SCIT es mucho mejor que hace décadas, disponiendo de extracto mejores, como los polimerizados o alergóides, que conservando su inmunogenicidad, han perdido una buena parte de su alergenicidad, con una reducción muy importante de efectos adversos.

Clásicamente las reacciones adversas por ITA se dividen en locales y sistémicas.

5.1 Reacciones locales

Las reacciones locales (RL) son fácilmente identificables en el caso de la SCIT como lesiones inflamatorias (eritema, edema, prurito, dolor, calor) en el lugar de la inyección, y son muy frecuentes, con una incidencia que oscila entre el 26-82% de los pacientes y el 0,7-4% de las dosis. Las reacciones locales carecen de relevancia clínica más allá de las molestias que producen al paciente, y se sabe sobradamente que no suponen un riesgo para la aparición de reacciones sistémicas

En el caso de la ITSL se reconocen como RL los fenómenos ocurridos en la mucosa orofaríngea (edema, enantema, prurito). En algunos casos, las RL por ITSL han sido graves y/o suficientemente molestas para causar la interrupción del tratamiento.

5.2. Reacciones sistémicas

Las reacciones sistémicas (RS) por SCIT afectan al 5-7% de los pacientes (0,06-1,01% de las dosis), siendo notablemente inferior con ITSL (1,4/100.000 dosis).

La mayoría de las RS ocurren en los primeros 30 minutos de su administración y en la fase de inicio.

El asma no controlada ha sido identificada como un factor de riesgo importante de reacciones adversas graves o incluso mortales. (EPSTEIN, T. G. 2016)

En general, se considera que la SLIT es más segura que la SCIT: no se han notificado víctimas mortales y los episodios de anafilaxia con la SLIT son poco frecuentes.

Se han notificado casos de esofagitis eosinofílica (EoE) como complicación de la SLIT para alergias respiratorias en adultos. En una revisión reciente en la que se evaluaron cuatro casos notificados, se descubrió que los pacientes con alergias respiratorias desarrollaron EoE después de la SLIT, y en todos los casos los

síntomas de la EoE se resolvieron tras el cese de la SLIT. (BABAIE, D. 2017). Recientemente, un artículo de seguimiento afirmó la correlación entre la SLIT con aeroalérgenos y la EoE (ROKOSZ, M. 2017)

6. Conclusiones

El curso natural del asma alérgica perenne o estacional, es hacia la cronicidad, salvo que el alérgeno causante fuese erradicado, algo en la mayoría de los casos, no es factible. Esta cronicidad conduce a un progresivo deterioro de la función pulmonar y una notable pérdida de la calidad de vida de los pacientes, así como a un considerable incremento en los costos sanitarios tanto directos como Indirectos.

Los datos encontrados en la bibliografía revisada sobre el papel de la inmunoterapia en el asma, podemos resumirlos diciendo, que la inmunoterapia es un tratamiento eficaz en el tratamiento del asma (reduce la intensidad de los síntomas, la hiperreactividad bronquial y la necesidad de medicación) y que interfiere la historia natural del asma a dos niveles fundamentales: por un lado cuando el tratamiento está bien indicado y se instaura de manera temprana, en la mayoría de los casos la enfermedad o desaparece o queda relegada a episodios de escasa relevancia, y por otro, previniendo la aparición del asma en los pacientes con rinitis alérgica.

7. Bibliografía

- 1) ABRAMSON, M. J. (1995.) «Is allergen immunotherapy effective in asthma?- A meta-analysis of randomized controlled trial», *Am J Respir Crit Car Med* 151, pp. 969-74.
- 2) ABRAMSON, M. J. et al. (2010). «Injection allergen immunotherapy for asthma». *Cochrane database of systematic reviews*. [Online] (8), CD001186–CD001186.
- 3) ALVARO-LOZANO, M. et al. (2020). «EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide», *Pediatric allergy and immunology*. [Online] 31 (Suppl 25), pp.1–101.

- 4) AMEAL, A. et al. (2005). «Double-blind and placebo-controlled study to assess efficacy and safety of a modified allergen extract of *Dermatophagoides pteronyssinus* in allergic asthma», *Allergy (Copenhagen)*. [Online] 60 (9), pp.1178–1183.
- 5) BABAIE, D. et al (2017). «Oral and sublingual immunotherapy: potential causes for eosinophilic gastrointestinal disorders? », *Int. Arch. Allergy Immunol*, 172(2), pp. 89–98.
- 6) BOUSQUET, J. et al. (1998). «Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases A WHO position paper», *Journal of allergy and clinical immunology*. [Online] 102 (4), pp. 558–562.
- 7) CALDERÓN, M. A. et al. (2012). «Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile», *Allergy (Copenhagen)*. [Online] 67 (3), 302–311
- 8) DHAMI, S. et al. (2017). «Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis», *Allergy (Copenhagen)*. [Online] 72 (12), pp. 1825–1848.
- 9) DURHAM, S. R. & LEUNG, D. Y. M. (2010). «One hundred years of allergen immunotherapy: Time to ring the changes», *Journal of allergy and clinical immunology*. [Online] 127 (1), pp. 3–7.
- 10) EPSTEIN, T. G. et al. (2016). «Risk factors for fatal and nonfatal reactions to subcutaneous immunotherapy: National surveillance study on allergen immunotherapy (2008-2013)», *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 116(4), pp. 354-359.
- 11) FARRAIA, M. et al. (2022). «Allergen immunotherapy for asthma prevention: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized controlled studies», *Allergy (Copenhagen)*. [Online] 77 (6), pp. 1719–1735
- 12) GUERRA, F. et al. (2001). «TH2 lymphocytes from atopic patients treated with immunotherapy undergo rapid apoptosis after culture with specific allergens», *Journal of allergy and clinical immunology*. [Online] 107 (4), pp. 647–653.
- 13) GUILBERT, T. W. et al. (2006). «Long-Term Inhaled Corticosteroids in Preschool Children at High Risk for Asthma», *The New England journal of medicine*. [Online] 354 (19), pp.1985–1997.

- 14) HOFFMANN, H. J. et al. (2017). «Novel approaches and perspectives in allergen immunotherapy», *Allergy (Copenhagen)*. [Online] 72 (7), pp. 1022–1034.
- 15) JACOBSEN, L. et al. (2007). «Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study», *Allergy* [Online] 62 (8), PP. 943–948.
- 16) JUTEL, M. et al. (2015). «International Consensus on Allergen Immunotherapy II: Mechanisms, standardization, and pharmacoeconomics», *Journal of allergy and clinical immunology*. [Online] 137 (2), pp. 358–368.
- 17) LACK, G. et al. (1997). «Rush immunotherapy results in allergen-specific alterations in lymphocyte function and interferon- γ production in CD4+ T cells», *Journal of allergy and clinical immunology*. [Online] 99 (4), pp. 530–538.
- 18) LIU, X. -Y. et al. (2017). «Forkhead box protein-3 (Foxp3)-producing dendritic cells suppress allergic response», *Allergy (Copenhagen)*. [Online] 72 (6), pp. 908–917.
- 19) MORENO, C. et al (2012). Seguridad y eficacia de la inmunoterapia», en Dávila I.J., Jauregui I., Olaguibel J.M., Zubeldia J.M. (eds.), Tratado de Alergología (2ª Edición), Tomo III, Madrid, Ergon, pp. 1181-1194
- 20) PITSIOS C. et al (2015). «Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper», *Allergy*, 70, pp. 897-909.
- 21) PURELLO-D'AMBROSIO, F. et al. (2001). «Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study», *Clinical and experimental allergy*. [Online] 31 (8), PP. 1295–1302.
- 22) RACKEMANN, F. M. & EDWARDS, M. C. (1958). «Is intrinsic asthma a reversible disease?: A follow-up study», *The Journal of allergy*. [Online] 29 (6), pp. 528–534.
- 23) ROKOSZ, M. et al (2017). «Eosinophilic esophagitis induced by aeroallergen sublingual immunotherapy in an enteral feeding tube-dependent pediatric patient», *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 119(1), pp. 88–89.
- 24) VIRCHOW, J. C. ET AL. (2016). «Efficacy of a House Dust Mite Sublingual Allergen Immunotherapy Tablet in Adults With Allergic Asthma: A Randomized Clinical Trial», *JAMA* [Online] 315 (16), . pp1715–1725.

- 25) ZIELEN, S. et al. (2010) . «Steroid-sparing effects with allergen-specific immunotherapy in children with asthma: A randomized controlled trial», *Journal of allergy and clinical immunology*. [Online] 126 (5), pp. 942–949
- 26) ZUBELDIA ORTUÑO J.M., BETANCOR, D. (2022). «Inmunoterapia específica con inhalantes», en Zambrano G., Rial M.(eds.), Manual Cajmir. Disponible online <https://manualcajmir.com/home/init>
- 27) ZULUAGA, L. S. D. et al (2015). «Inmunoterapia con alérgenos: cuando y por qué?», *Iatreia (Medellín, Colombia)* 28.1, pp. 55–65.