

Abordaje integral del paciente con asma por alergia al polen del olivo

Manuel Alcántara Villar (Coord.)





CAPÍTULO 14

Nuevas perspectivas del tratamiento biológico en la alergia al polen de olivo

José Fernando Florido López

Unidad de Alergología.
Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

1. Futuras formas de inmunoterapia

Los avances en los últimos años, sobre el conocimiento del mecanismo de acción de la Inmunoterapia alérgica (ITA), ya repasados en otro capítulo de este libro, nos hacen entender los beneficios clínicos que obtienen los pacientes que la reciben, para el control del asma y la rinitis alérgica.

Pero a pesar de la eficacia ampliamente demostrada en diferentes metaanálisis en los que se describe un descenso significativo de los síntomas, las necesidades de tratamiento y la modificación de hipersensibilidad bronquial, no todos los pacientes mejoran, y en algunos además pueden presentarse reacciones adversas, tanto locales como sistémicas, en relación con su administración. Por lo tanto, son necesarias estrategias para el manejo de la ITA más seguras y eficaces, especialmente en los pacientes con asma y que pasarían por utilizar vías diferentes a la subcutánea clásica, uso conjunto con otros agentes biológicos anti-IgE, modificaciones químicas, físicas y moleculares de los extractos o utilización de adyuvantes o agonistas de los TollLike receptores. (Tabla 1)

Tabla 1. Tipos de inmunoterapia usadas en la actualidad o en investigación.

TRATAMIENTO	ALERGENOS	ENFERMEDAD
ITA Subcutánea	Polen, hongos, ácaros, epitelios, veneno insectos	Rinitis, asma, alergia a himenópteros
Adición de Omalizumab	Ambrosia, abedul, perro, gato, ácaros	Rinitis, asma
Alergoides	Gramineas, arboles y acaros	Rinitis, asma
Alergoides+TLR-4 agonistas	Gramineas, arboles, ambrosia	Rinitis
Secuencias inmunomoduladoras de DNA (CpG)	Ambrosia	Rinitis, asma
Recombinantes	Arboles, gramineas,	Rinitis
Recombinantes hipolárgenicos	Arboles, gramineas, acaros, venenos	Rinitis, asma, alergia a himenópteros
Peptidos	Epitelios, venenos, gramineas, acaros, plantas	Rinitis, alergia a himenópteros
ITA oral	Alimentos	Alergia a alimentos
ITA sublingual	Polen, hongos, ácaros, epitelios, veneno insectos	Rinitis, asma, alergia a himenópteros

1.1. Inmunoterapia alérgica más Omalizumab

El omalizumab previo a la inmunoterapia con alérgenos debe proporcionar una mayor seguridad mediante la reducción de la IgE sérica y de los receptores de alta afinidad Fc ϵ 1 en células dendríticas, mastocitos y basófilos. Se ha comprobado que disminuye la frecuencia de reacciones adversas por ITA tanto en la fase de inicio como mantenimiento, lo cual a su vez permite alcanzar la dosis óptima de tratamiento. Los pacientes con asma inestable tienen un riesgo mayor de reacciones sistémicas con la inmunoterapia. En un estudio multicéntrico, doble ciego, de grupos paralelos, de pacientes adultos con asma no controlada moderada persistente que recibían corticosteroides inhalados, se sometieron a tratamiento con omalizumab o placebo durante 12 semanas previo a una pauta clúster de inmunoterapia subcutánea de 4 semanas, 18 inyecciones, al que siguieron 7 semanas de mantenimiento con alérgenos perennes. Los resultados, demostraron que el pretratamiento con omalizumab de los pacientes que reciben ITA, confiere mayor seguridad al tratamiento y agrega eficacia para el control de los síntomas. Queda por determinar si estos efectos positivos persisten si el omalizumab se interrumpe mientras que la ITA se continúa durante 3 a 5 años. Hasta ahora, los estudios fueron de muy corto plazo para abordar esta cuestión tan importante.

1.2. Receptores Toll-Like

Los receptores tipo Toll (TLR) son receptores inmunes innatos que tienen como función responder a una variedad de agentes patógenos provocando respuestas TH1 y Treg. Las endotoxinas, como LPS, son agonistas de los receptores TLR-4. El TLR9 responde a las secuencias de nucleótidos de CpGs no metilados, que son comunes en el ADN de bacterias. Hay una gran variedad de estrategias para el uso de estos agonistas TLR que intentan mejorar la ITA.

Se han realizado estudios con la adición de los agonistas TLR-4 monofosforilipido Aa extractos modificados y adsorbidos en L-tirosina observándose, tanto en adultos como niños, reducción significativa del Prick-test y del incremento estacional inducido por el polen en los niveles de IgE mientras que se incrementaban los niveles de IgG alérgeno-específica.

Los primeros estudios con secuencias de inmunoestimuladores CpG inhalados (ISS) en las respuestas de las vías respiratorias inducidas por alérgenos observaron el cambio de perfil a TH1 al estimular la sobreexpresión de IFN-gamma. La unión covalente de una ISS con polen de ambrosía (Amb a1), es capaz de reducir la alérgenicidad y mejorar la inmunogenicidad, al desplazar la respuesta TH2 hacia la

Th1 lo cual clínicamente redujo la sintomatología, sobretodo nasal, de los pacientes que recibieron este tipo de tratamiento específico.

Estos datos sugieren que los agonistas TLR tanto en combinación con el alérgeno o solos podrían provocar respuestas inmunológicas y clínicas que podrían llevar a esquemas de inmunoterapia novedosos y eficaces en el futuro.

1.3. Alergoideas

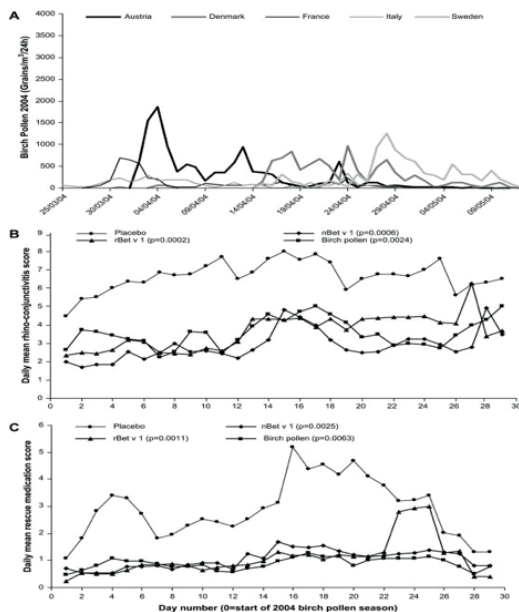
La modificación química de un extracto con glutaraldehído o formaldehído resulta en productos terapéuticos que reducen su alergenicidad (Epitopos linfocitos B) y mantienen su inmunogenicidad (Epitopos linfocitos T) y que son conocidos como Alergoideas. Con este procedimiento se facilita la administración de dosis altas de alérgenos, se evita la respuesta Th2 asociada a la presentación antigénica por Linfocitos B (inducida por la administración de dosis bajas de alérgenos) y se induce una respuesta Th0/Th1 asociada a la presentación antigénica por las células dendríticas y macrófagos. Todo ello conduce a mantener su eficacia pero con una menor frecuencia de reacciones adversas.

1.4. Alérgenos recombinantes

Un alérgeno recombinante es una molécula producida mediante técnicas de ingeniería genética que permiten identificar y posteriormente reproducir determinadas proteínas de un extracto alérgénico. (Figura1) Los alérgenos recombinantes ofrecen una serie de ventajas como son su perfecta caracterización molecular e inmuoquímica, alta purificación y fácil estandarización lo cual resulta en un diagnóstico y tratamiento más precisos.



Desde hace más de diez años se han venido desarrollando ensayos clínicos con diferentes tipos de extractos alérgicos recombinantes de pólenes, ácaros y venenos de himenópteros. Uno de los estudios mejor diseñados se realizó comparando la eficacia del tratamiento específico de pacientes con rinoconjuntivitis por polen de abedul, utilizando el extracto completo de polen de abedul, las formas natural y recombinante de su alérgeno mayoritario (nBet v1 y rBet v1) y placebo. Durante dos años, 134 pacientes de cinco países europeos (Dinamarca, Italia, Suecia, Austria y Francia) fueron evaluados en términos de eficacia y seguridad del tratamiento que recibieron. Se observaron diferencias significativas en los tres grupos activos de tratamiento frente a placebo en cuanto a puntuación de síntomas de rinoconjuntivitis y necesidades de tratamiento de rescate (Figura 2), y en cuanto a la seguridad, no se observaron diferencias en el tipo o intensidad de reacciones adversas salvo un mayor número de reacciones locales leves, en el lugar de inyección del extracto con alérgeno recombinante. Estas experiencias previas, sin duda, representan un buen antecedente para la generalización de la ITA basado en la fabricación de extractos con uno o varios alérgenos recombinantes en pacientes sensibilizados a pólenes, ácaros, epitelios, hongos, etc. Los pacientes alérgicos al polen de olivo, podrían beneficiarse claramente de este tipo de tratamientos ya que el amplio conocimiento actual, con más de 12 alérgenos perfectamente caracterizados del extracto completo de *Olea europaea* y el conocimiento de la expresión clínica de la sensibilización a los mismos, permitiría diseñar “vacunas a medida” para estos pacientes.



Otra de las ventajas que ofrece la biología molecular en el tratamiento con ITA es poder crear extractos hipoalergénicos al introducir mutaciones puntuales en el sitio de unión de IgE para así reducir la alergenicidad, y mantener la estructura general del alérgeno. Ole e 1 es el alérgeno mejor estudiado del polen de olivo, se dispone de esta proteína en forma recombinante, así como se conocen las regiones de la molécula que unen IgE (epitopos E). Proteínas homólogas a Ole e 1 se han detectado en otros pólenes relacionados filogenéticamente o no con el del olivo, como los de fresno, lilo, ballico o abedul. Se han detectado diferencias debido a cambios en sus secuencias de aminoácidos, y una proteína del polen de abedul, presenta la particularidad de no ser alérgica. Por lo tanto, cabría esperar que la sustitución de los aminoácidos de un epítipo E en Ole e 1 por los correspondientes de la secuencia de esta proteína del polen de abedul podría constituir una estrategia para obtener un hipoalergeno de Ole e 1, sin alterar significativamente la estructura tridimensional de la molécula. La caracterización inmunológica ha confirmado que el mutante presenta una menor capacidad tanto de unir IgE del suero de pacientes alérgicos al polen de olivo, como de activar basófilos en ensayos in vitro. Sin embargo, mantiene la capacidad de activar células T específicas en un modelo de ratón alérgico. Estos resultados permiten considerar a este mutante como un derivado hipoalergénico de Ole e 1 cuyas propiedades le convierten en un buen candidato para ser utilizado en el diseño de una nueva vacuna para la alergia.

1.5. Péptidos

Otra estrategia novedosa en el manejo de la ITA, consiste en el uso de fragmentos de péptidos que corresponden a epítipos de células T de alérgenos específicos para inducir tolerancia inmunológica y disminuir la alergenicidad. El tamaño pequeño de los péptidos reduce su capacidad para presentar reacción cruzada con IgE alérgeno-específica en mastocitos. Se ha realizado diferentes estudios para tratar a pacientes alérgicos a antígenos de gato (Fel d1) o a veneno de abeja Api m 1 y la fosfolipasa A2 (PLA2) en los que se combinan tanto el número de péptidos utilizados (de 2 a 12) como su tamaño (16-17 aminoácidos de longitud). Se creía que los péptidos más grandes producían reacciones cruzadas con IgE y eran la causa de las reacciones alérgicas inmediatas. Con los péptidos pequeños, las reacciones tardías aún persistieron. Se postula que estas reacciones tardías son dependientes de células T, pero que las modificaciones introducidas evitaban aquellas otras reacciones dependientes de IgE o mastocitos. El tratamiento con péptidos aumentó la IL-10 y la secreción de IFN-gamma, así como la IgG4 alérgeno específica de forma transitoria.

1.6. Otras vías de administración

Otras vías de administración de la ITA se han ensayado, como son la vías sublingual, oral, nasal, bronquial, epicutánea, e intralinfática. La vía sublingual es después de la vía subcutánea la más utilizada, son necesarias mayores cantidades de alérgenos para obtener beneficio clínico y la característica principal de esta vía de administración es la práctica ausencia total de reacciones adversas. La inmunoterapia intranasal e intrabronquial actualmente no se utilizan debido a la aparición de reacciones locales asociadas a su administración.

La administración de ITA directamente en los ganglios linfáticos inguinales en pacientes con rinitis alérgica, o sensibilizados a venenos de himenópteros se ha utilizado siguiendo un esquema con solo 4 dosis de tratamiento siendo tan eficaces clínicamente como la administración vía subcutánea durante 3 años en la mejoría de los síntomas.

En cuanto a la vía epicutánea, en un estudio basado en la administración de ITA con parches epicutáneos se demostró un descenso de síntomas de rinitis en comparación con lo que se observa después del placebo; sin embargo, se observó con frecuencia la aparición de eccema en el lugar del parche para los pacientes que recibieron la terapia activa.

Desde hace tiempo se viene utilizando la vía oral como tratamiento de la alergia a alimentos. A semejanza de lo que se realiza en alergia respiratoria, se ha intentado conseguir la desensibilización o la inducción de tolerancia en alergia a alimentos mediante procedimientos similares a la inmunoterapia con alérgenos inhalados. En los últimos años, la opción que cuenta con más adeptos y que se está generalizando para el tratamiento sobretodo de la alergia a las proteínas de leche de vaca y de huevo, es la inducción de tolerancia oral específica o SOTI de sus siglas en ingles.

El objetivo de la SOTI es alterar la respuesta clínica a los alérgenos alimentarios para que el paciente se vuelva insensible o, preferentemente tolerante, a los alimentos específicos. Los distintas pautas empleadas, parecen sólo temporalmente “desensibilizar” o proteger a los pacientes, que requieren tratamiento continuo para mantener la eficacia. Otras terapias parecen inducir “tolerancia permanente” a los alérgenos alimentarios, donde los síntomas no se repetirán en una nueva exposición, incluso, después de un período largo de abstinencia. En cualquier caso, la inmunoterapia vía oral (SOTI) es con la que mayor experiencia se cuenta y cuyos resultados son realmente esperanzadores para conseguir la ingesta de alimentos, en pacientes alérgicos, sin presentar ningún tipo de reacción adversa. Su utilidad ha sido ampliamente demostrada tanto en estudios observacionales como randomizados.

2. Control del asma en pacientes asmáticos graves alérgicos al polen de olivo con tratamiento anti-IgE (omalizumab)

Las clasificaciones del asma en función de los mecanismos patogénicos predominantes en cada paciente en fenotipos (clínicos, inflamatorios, moleculares) y endotipos (asma alérgica, asma con hipersensibilidad a aspirina, asma eosinofílica de inicio tardío, etc.) o como la expresión conjunta de ambos, agrupándolos en «fenoendotipos», está abriendo paso al diseño de estrategias de tratamiento personalizada en este complejo síndrome respiratorio. Los fármacos que se utilizan en la actualidad para el tratamiento del asma reducen la inflamación de las vías respiratorias y alivian el broncoespasmo, pero no ofrecen una cura, por lo que los síntomas reaparecen al interrumpir el tratamiento, además, hasta el 50% de los pacientes con asma no están controlados aunque sigan tratamiento adecuado con una combinación de corticosteroide inhalado (CI) más un agonista beta-2 de acción prolongada (LABA) de forma regular. Esto indica que son necesarios tratamientos alternativos que sean eficaces, seguros y selectivos para los fenotipos de asma descritos. Las Guías Nacionales e Internacionales llaman además la atención sobre el abordaje etiológico del tratamiento del asma recogiendo la consideración, según la intensidad de la enfermedad, de la inmunoterapia específica (asma leve-moderado) y/o omalizumab (asma moderado-grave) como las únicas terapias anti-IgE disponibles. De los nuevos tratamientos en desarrollo para el asma, las opciones más prometedoras son las terapias biológicas, en particular los anticuerpos monoclonales frente a dianas selectivas.

Entre las terapias en desarrollo, los medicamentos biológicos dirigidos a bloquear ciertas citoquinas proinflamatorias, como IL-5 (mepolizumab) e IL-13 (lebrikizumab), son los que tienen más visos de ser utilizados clínicamente. Tal vez el bloqueo de más de una vía de citoquinas (como IL-4 e IL-13 con dupilumab) pueda ofrecer una mayor eficacia del tratamiento, junto con una seguridad aceptable.

2.1.Tratamiento con Anti-IgE: Omalizumab

La inmunoglobulina E (IgE) juega un papel central en la patogénesis de las enfermedades alérgicas, incluyendo el asma. Por esta razón, las vías inmunológicas mediadas por IgE han representado durante mucho tiempo un objetivo atractivo para los agentes terapéuticos en el asma y otras enfermedades alérgicas.

La mayoría de los pacientes asmáticos tienen títulos elevados de IgE circulante cuando los niveles son ajustados para la edad. Así mismo, la sensibilización alérgica tiene como resultado la formación de IgE específica en respuesta a alérgenos inhalantes comunes, tales como los derivados de los ácaros del polvo, el polen, la caspa de animales u hongos.

La atopía es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de asma. Hasta el 80 por ciento de los pacientes asmáticos en los Estados Unidos y otros países desarrollados son atópicos, con una o más pruebas cutáneas positivas a alérgenos comunes y con concentraciones elevadas de IgE alérgeno-específica en suero. Una pequeña proporción de pacientes asmáticos tienen asma “intrínseca” con pruebas cutáneas negativas y niveles normales de IgE total. Otros pierden su condición atópica con el tiempo, pero no su asma. Sin embargo, algunos de estos pacientes pueden tener la formación local en mucosas de IgE o puede tener IgE dirigida contra alérgenos ambientales actualmente no reconocidas, lo que sugiere que la IgE puede ser anormal en casi todos los pacientes asmáticos.

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado (IgG1) que se une a la inmunoglobulina E (IgE) con alta afinidad y se ha desarrollado para el tratamiento del asma y otras enfermedades alérgicas. Omalizumab se une a la IgE libre en el suero, formando trímeros y hexámeros. El fármaco se une a la IgE en el mismo sitio que el receptor de IgE de alta afinidad (Fc-ε-RI), por lo que la IgE unida no podrá unirse a su receptor en mastocitos y basófilos. Como resultado, el número de receptores de IgE en la superficie de los mastocitos y basófilos disminuye con el tiempo, se cree que este es un componente crítico del efecto clínico de la droga.

Omalizumab, está aprobado para su uso en pacientes asma alérgico grave que cumplan los siguientes criterios: Seis años de edad o mayores, asma de moderada a grave persistente, inadecuado control con corticoides inhalados y LABA, un nivel de IgE total en suero entre 30 y 1500 UI / ml , que es el intervalo en el que el fármaco se puede unir a suficiente IgE libre para asegurar un efecto terapéutico y sensibilización alérgica demostrada por pruebas cutáneas positivas o en las pruebas in vitro para IgE alérgeno-específica.

Se han estudiado diferentes factores predictivos de respuesta como la tasa de eosinofilia periférica. Recuento previo de eosinófilos circulantes > 300 céls/ml puede predecir una mejor respuesta clínica o la función pulmonar basal que sólo se alteraría en las exacerbaciones frecuentes a pesar del tratamiento con glucocorticoides inhalados en dosis altas.

La importancia de los desencadenantes alérgicos en la enfermedad asmática de un paciente también puede ser un factor, aunque la mejor forma de evaluar esto más allá de la historia clínica no se ha determinado. Algún estudio ha encontrado que el mayor beneficio se presentaría en los pacientes sensibles a alérgenos de interior (cucarachas y ácaros del polvo). Al mismo tiempo, también se encontró que omalizumab reduce las exacerbaciones estacionales en otoño y primavera, sin alterar los tipos de cultivos positivos para virus respiratorios habituales. Estos resultados indican que, como era de esperar, omalizumab no previene la infección

viral, aunque puede tener algún efecto indirecto sobre la tendencia del paciente a desarrollar una exacerbación del asma como consecuencia de la infección respiratoria. Alternativamente Omalizumab, puede proporcionar algún beneficio de protección sobre la base de sus efectos sobre los desencadenantes alérgicos estacionales.

2.2. Eficacia de omalizumab en el asma bronquial

La GEMA aconseja en su Escalones 5 y 6 de tratamiento, que en los casos de asma alérgica mal controlada con dosis altas de glucocorticoide en combinación con agonista β 2 adrenérgico de acción larga se pueda añadir el anticuerpo monoclonal anti-IgE (omalizumab) por vía subcutánea, que mejora los síntomas diarios y disminuye las exacerbaciones, incrementando el control global de la enfermedad.

En pacientes con asma de moderada a grave, el tratamiento con omalizumab (en comparación con el placebo) puede disminuir la incidencia de exacerbaciones y resultar en una reducción significativa en la dosis de los glucocorticoides inhalados u orales requeridas para controlar los síntomas.

En una reciente revisión sistemática que incluyó 25 ensayos aleatorios de pacientes con asma moderada o severa que recibían glucocorticoides inhalados y a los que se añadió omalizumab durante un periodo variable de 16 a 60 semanas, se encontró:

- Reducción del riesgo de sufrir una exacerbación en 26-16% durante las semanas de tratamiento
- Reducción del riesgo de hospitalización por asma 3-0,5 por ciento más de 28 a 60 semanas

Además, en los sujetos que recibieron omalizumab fue significativamente más probable que se pudiera retirar los glucocorticoides inhalados por completo en comparación con aquellos que recibieron placebo (40 Vs 21%). Sin embargo, el omalizumab no parece aumentar la probabilidad de que los sujetos pudiesen suspender el tratamiento con corticoides orales.

2.3. Eficacia de omalizumab en las exposiciones agudas a alérgenos. Asma grave por alergia al polen de olivo

La polinización del olivo cursa típicamente de forma explosiva en zonas de Andalucía como la provincia de Jaén, donde es frecuente que durante la primavera, un ascenso de la temperatura durante 48 o 72 horas se siga de concentraciones de polen olivo superiores a los 10.000 granos/m³ y resulte en el comienzo de sintomatología bronquial de características moderadas o incluso graves en hasta el 60% de los

pacientes sensibilizados. Por ello, la Dra. Sáenz de San Pedro y el resto del grupo de Alergólogos del Hospital de Jaén han iniciado una estrategia terapéutica con Omalizumab dirigida a sus pacientes con asma grave persistente por sensibilización al polen de olivo.

En concreto, la pauta consta de dos fases una preestacional (enero a abril) de 16 semanas en las que se asegura el inicio de acción de este fármaco y otra coestacional (mayo y junio), de otras 8 semanas y que abarca el momento de máxima polinización. Los pacientes reciben omalizumab cada dos a cuatro semanas en una dosis que está determinada por el peso corporal y los niveles de IgE en suero (0.016 mg / kg por / ml de IgE por mes).

Con ello, han conseguido una disminución de los síntomas y de las necesidades de tratamiento de rescate, una menor frecuencia de hospitalizaciones y asistencia en urgencias y en definitiva un aumento considerable del nivel de calidad de vida de sus pacientes.

Esta experiencia de tratamiento con Omalizumab en pacientes asmáticos con exposiciones agudas a alérgenos no es única, y ha estado precedida por otras experiencias similares. Así, en un estudio multicéntrico se evaluó el efecto de 16 semanas de tratamiento con omalizumab en 68 pacientes gravemente expuestos a altos niveles de alérgeno, comprobando la eficacia mediante la exposición en Cámara de provocación. Los sujetos eran adultos alérgicos a antígenos de gato con asma moderada y un historial de exacerbaciones inducidas con exposición a los mismos. Fueron asignados al azar a tratamiento con omalizumab o placebo, y exposición en la cámara en la semana 0 y la semana 16. El criterio principal de valoración fue el área bajo la curva (AUC) de la disminución del porcentaje de FEV₁ por hora de exposición. En los pacientes que recibieron omalizumab se demostró una reducción significativamente menor en el VEF₁ en comparación con aquellos que recibieron placebo (15 frente a 27 por ciento). Además de los síntomas pulmonares, los síntomas nasales también fueron significativamente menores en el grupo de tratamiento, y los pacientes tratados toleraron una mediana de 50 minutos en la cámara, en comparación con 22 minutos en el grupo placebo.

En lo que se refiere a la eficacia de Omalizumab en la Polinosis, un estudio realizado en Rinitis alérgica estacional en pacientes alérgicos al polen de abedul (n=251) y otro en Japón en pacientes sensibles al cedro japonés (n=100), siguiendo una metodología doble ciego, encuentran que comparando con el placebo se aprecia una disminución de la gravedad de los síntomas nasales y oculares, así como de las necesidades de tratamiento antihistamínico y de la proporción de días sin medicamentos. Al aplicar el cuestionario de calidad de vida RQLQ se apreció una disminución significativa de la puntuación.

Se aconseja un mínimo de 12 semanas de tratamiento para determinar la eficacia de la terapia anti-IgE. Un periodo de tres a seis meses es apropiado. Y en cuanto a la duración del tratamiento en pacientes que experimentan un beneficio clínico no se ha determinado. Los pacientes que responden por lo general continúan con el tratamiento varios años.

No parece observarse la reaparición de los síntomas cuando omalizumab se suspende, en estudios realizados tras seis años de tratamiento y observación de tres años más los pacientes referían que su sintomatología había mejorado, o sin cambios en comparación cuando estaban recibiendo activamente el fármaco.

3. Bibliografía

- 1) MASSANARI, M. (2010). «Effect of pretreatment with omalizumab on the tolerability of specific immunotherapy in allergic asthma», *J Allergy Clin Immunol* 125, pp.383-389.
- 2) MCCORMACK, P.L. (2006). «Ultra-short-course seasonal allergy vaccine (Pollinex Quattro) », *Drugs* 66, pp. 931-938.
- 3) HIGGINS, D. (2006). «Modulation of immunogenicity and allergenicity by controlling the number of immunostimulatory oligonucleotides linked to Amb a 1», *J Allergy Clin Immunol* 118, pp.504-510.
- 4) CORRIGAN, C.J. (2005). «Efficacy and safety of preseasonal-specific immunotherapy with an aluminium-adsorbed six-grass pollen allergoid», *Allergy* 60, pp. 801-807.
- 5) PAULI, G. (2008). «Efficacy of recombinant birch pollen vaccine for the treatment of birch-allergic rhinoconjunctivitis», *J Allergy Clin Immunol* 122(5), pp.951-960
- 6) MAGUIRE, P. (1999). The safety and efficacy of ALLERVAX CAT in cat allergic patients», *Clin Immunol* 93, pp. 222-231.
- 7) OLDFIELD, W.L. (2002). «Effect of T-cell peptides derived from Fel d 1 on allergic reactions and cytokine production in patients sensitive to cats: a randomized controlled trial», *Lancet* 360, pp. 47-53.
- 8) MULLER, U. (1998). «Successful immunotherapy with T-cell epitope peptides of bee venom phospholipase A2 induces specific T-cell anergy in patients allergic to bee venom», *J Allergy Clin Immunol* 101, pp.747-754.
- 9) SENTI, G. (2008). «Intralympathic allergen administration renders specific immunotherapy faster and safer: a randomized controlled trial», *Proc Natl Acad Sci USA* 105, pp.17908-12.
- 10) SENTI, G. (2009). «Epicutaneous allergen administration as a novel method of allergen-specific immunotherapy», *J Allergy Clin Immunol* 124, pp. 997-1002.

- 11) ALONSO-LEBRERO, E. (2007). «Manifestaciones clínicas de la alergia a alimentos mediada por IgE», en A. Peláez Hernández, I. Dávila González (eds.), *Tratado de Alergología*, Ergon, Madrid 2007, pp. 831-855.
- 12) GARCÍA RODRÍGUEZ, R. (2011). «Oral rush desensitization to egg: efficacy and safety», *Clin Exp Allergy* 41, pp.1289.
- 13) KHORIATY, E. (2013). «Oral immunotherapy for food allergy: towards a new horizon», *Allergy Asthma Immunol Res* 5(1), pp. 3-15.
- 14) HUMBERT, M. (2005). «Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE», *Allergy* 60(3), pp.309-316.
- 15) OLIVER, J.M. (2010). «Reduced Fc epsilon RI-mediated release of asthma-promoting cytokines and chemokines from human basophils during omalizumab therapy», *Int Arch Allergy Immunol* 151, pp.275.
- 16) HOLTGATE, S.T. (2004). «Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma», *Clin Exp Allergy* 34, pp.632.
- 17) LANIER, B. (2009). «Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma», *J Allergy Clin Immunol* 124, pp.1210.
- 18) NORMANSELL, R. (2014). «Omalizumab for asthma in adults and children», *Cochrane Database Syst Rev* 1, CD003559.
- 19) CORREN, J. (2011). «Effects of omalizumab on changes in pulmonary function induced by controlled cat room challenge», *J Allergy Clin Immunol* 127, pp.398.
- 20) FÉXIL, R. (2002). «Omalizumab. A review of the New Treatment of Allergic Asthma and Seasonal Allergic Rhinitis», *Allergol et Immunopathol* 30(2), pp. 94-99.
- 21) KALINER, M. (2004). «Omalizumab and the Treatment of Allergic Rhinitis», *Current Allergy and Asthma Reports* 4, pp. 237-244.
- 22) OKUBO, K. (2006). «Omalizumab is Effective and Safe in the Treatment of Japanese Cedar Pollen-induced Seasonal Allergic Rhinitis», *Allergology International* 55, pp. 379-386.