



[www.scaic.cat](http://www.scaic.cat)  
Apartat de Correus, 7029  
08080 Barcelona  
Tfno.: 93 431 88 33

---

# Document de posicionament sobre immunoteràpia específica amb al·lèrgens (vacunes de l'al·lèrgia) de la Societat Catalana d'Al·lèrgologia i Immunologia Clínica

---

## Comissió d'Immunoteràpia

Estrella Llamas,  
*Hospital General de Granollers  
(Fundació Sant Pere Claver)*

Esther Muñoz,  
*Hospital Municipal de Badalona*

Albert Roger,  
*Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona*

Victòria Cardona (Coordinadora),  
*Hospital Universitari de la Vall d'Hebron de Barcelona*

## Junta Directiva de la SCAIC



**President:** Antonio Valero  
**Vice-President:** Lluís Marquès  
**Tresorer:** Cesar Alías  
**Secretària:** Olga Luengo  
**Vocal:** Joan Bartra  
**Vocal:** Maria Basagaña



# ÍNDEX

Sumari _____	4
<b>1.-</b> Introducció _____	5
<b>2.-</b> Mecanismes d'acció de la immunoteràpia específica amb al·lèrgens (ITE) _____	9
<b>3.-</b> Eficàcia de la immunoteràpia específica _____	11
<b>4.-</b> Immunoteràpia en pediatria _____	14
<b>5.-</b> Indicacions i contraindicacions de la immunoteràpia específica _____	15
<b>6.-</b> Seguretat i efectes adversos de la immunoteràpia _____	18
<b>7.-</b> Guia pràctica d'administració de la immunoteràpia subcutània _____	19
<b>8.-</b> Perspectives futures de la immunoteràpia _____	24
<b>9.-</b> Bibliografia _____	25

## SUMARI

*Aquest document recull en forma breu i rigorosa les dades de que es disposa actualment sobre que és, com actua, eficàcia i seguretat de la immunoteràpia amb al·lèrgens. La comissió encarregada de la seva elaboració ha revisat la documentació publicada fins ara de forma exhaustiva, ha intentat aportar el grau d'evidència i recomanació derivada d'aquesta i ha traslladat les indicacions de guies clíniques i documents d'altres organismes (societats científiques d'àmbit nacional o supranacional i Organització Mundial de la Salut). El contingut d'aquest document serà revisat de forma periòdica segons l'actualització del coneixement en aquest camp.*

*Els punts claus del document són:*

- La immunoteràpia (IT) és una modalitat de tractament per malalties al·lèrgiques causades per al·lèrgens inhalats que és eficaç en pacients amb rinoconjuntivitis i asma al·lèrgic, sent el tractament d'elecció en les reaccions al·lèrgiques sistèmiques induïdes per les picades de himenòpters.*
- La IT és l'únic tractament que pot alterar el curs natural de les malalties al·lèrgiques i també pot impedir el desenvolupament d'asma en els pacients amb rinitis al·lèrgica (OMS)*
- Actualment es disposa de dos tipus d'IT, la subcutània i la sublingual, havent-se demostrat eficàcia amb ambdues*
- El mecanisme d'actuació principal de la IT és mitjançant la generació de cèl·lules T reguladores que modifiquen de forma específica la resposta immunològica alterada enfront l'al·lèrgen*
- La IT és un tractament segur, amb un índex de reaccions adverses sistèmiques més baix que altres fàrmacs habituals*

# INTRODUCCIÓ

Es compleix ara gairebé un segle de la investigació pionera de Noon i Freeman, que van tractar amb èxit a pacients amb rinitis mitjançant una pauta amb dosis progressivament creixents d'injeccions de pol·len (1). Des de llavors, s'ha utilitzat aquesta forma de tractament denominada immunoteràpia (IT) per tractar malalties al·lèrgiques causades per al·lèrgens inhalats i és un tractament eficaç en els pacients amb rinoconjuntivitis i asma al·lèrgic, sent el tractament d'elecció en les reaccions al·lèrgiques sistèmiques induïdes per les picades de himenòpters. La IT amb al·lèrgens consisteix en administrar quantitats gradualment creixents d'un extracte al·lèrgic a un subjecte al·lèrgic, arribant a una dosi que sigui eficaç, millorant els símptomes associats amb l'exposició posterior al al·lèrgen causant. La IT és l'únic tractament que pot alterar el curs natural de les malalties al·lèrgiques i també pot impedir el desenvolupament d'asma en els pacients amb rinitis al·lèrgica (OMS)<sup>(2)</sup>.

## 1.1 - CONCEPTES

Extractes al·lèrgics: són solucions d'al·lèrgens extrets de la matèria primera (pol·lens, epitelis d'animals, fongs, insectes, àcars...). És el resultat d'eliminar materials irrelevants d'aquesta matèria primera, obtenint-se una barreja complexa de components al·lèrgics on estan presents tots els al·lèrgens potencials de la mateixa, encara que, en general, només un exerceix com al·lèrgen principal (aquell que fa reaccionar a més del 50% dels individus sensibilitzats)<sup>(3)</sup>.

Al·lèrgen: defineix a una proteïna o glicoproteïna ben caracteritzada i altament purificada, procedent d'un extracte al·lèrgic amb capacitat de generar una resposta immune mediada per IgE. L'al·lèrgenicitat està relacionada amb l'estructura tridimensional de la proteïna capaça de ser reconeguda per la porció Fab de la molècula de IgE<sup>(3)</sup>.

Producte al·lèrgic: són preparats farmacèutics entre els quals s'inclouen els extractes al·lèrgics, destinats al diagnòstic in vivo i/o el tractament de les malalties al·lèrgiques atribuïdes a aquests al·lèrgens<sup>(3)</sup>.

Vacuna al·lèrgica: extracte al·lèrgic que modifica o regula la resposta immune de les malalties al·lèrgiques i forma part de l'àmplia categoria de tractaments que s'estan desenvolupant i utilitzant en el moment actual per al tractament d'altres malalties immunològiques i infeccioses<sup>(3)</sup>.

## 1.2.- FORMULACIONS

Els articles d'opinió, tant europeus com d'EEUU recomanen que totes les vacunes al·lèrgiques siguin estandarditzades d'acord a la potència total de l'al·lèrgen, l'activitat

biològica i els mesuraments de l'al·lergen principal en unitats de massa <sup>(2)</sup>. La qualitat dels extractes al·lèrgics utilitzats en IT és crítica, per la qual cosa sempre s'han d'utilitzar extractes estandarditzats <sup>(4)</sup>, és a dir, obtinguts a partir d'una matèria primera adequada, de composició coneguda, que és constant lot rere lot i de potència biològica (efecte biològic que produeix en l'individu al·lèrgic) coneguda expressada en unitats d'activitat biològica. L'activitat biològica es calcula comparant l'extracte amb un altre d'activitat coneguda. En l'actualitat no existeix un extracte únic de referència ni un sistema únic de mesures internacionals pel que els preparats de les diferents cases comercials no són equiparables. Els extractes al·lèrgics actualment disponibles per a la IT els diferenciem en els següents tipus <sup>(5)</sup>:

1. Aquosos: Són formulacions tamponades parcialment purificades gràcies a l'eliminació de substàncies no al·lèrgiques de baix pes molecular. Es presenten en solució o liofilitzades. Es poden administrar per via subcutània i per via sublingual.

Avantatges:

- Permeten arribar més ràpidament a les dosis de manteniment.
- Escassa aparició de nòduls subcutanis en les zones d'aplicació.

Inconvenients:

- Requereix major nombre de dosis en la fase d'inici
- Ràpida degradació dels al·lèrgens (pèrdua de potència)
- Major freqüència de reaccions adverses sistèmiques, la majoria dins dels primers 30 minuts després de l'aplicació

2. Modificats: Són extractes aquosos sotmesos a una modificació (física o química) per a reduir o eliminar l'al·lèrgenicitat (capacitat d'induir la reacció mediada per IgE) conservant o augmentat la immunogenicitat (capacitat per a activar el sistema immune i induir tolerància).

Avantatges:

- Permet un alliberament més lent en el lloc de l'aplicació.
- Disminueix el nombre de dosis en la fase d'inici.
- Degradació lenta.
- Disminueix la freqüència i gravetat de les reaccions adverses sistèmiques.

Inconvenients:

- Afavoreix l'aparició de nòduls subcutanis, sobretot si s'utilitza com adjuvant l'hidròxid d'alumini.

### ***1.2.1.- Modificacions físiques***

Consisteix en l'adsorció dels productes al·lèrgics naturals amb diferents substàncies denominades adjuvants <sup>(6)</sup> (hidròxid d'alumini, fosfat càlcic, tirosina) donant lloc als extractes alentsits o "depot". Únicament poden administrar-se per via subcutània.

### **1.2.2.- Modificacions químiques**

Els productes naturals es sotmeten a modificacions químiques amb formaldehid o glutaraldèhid, produint agregats d'alt pes molecular, obtenint-se els anomenats extractes polimeritzats o "al·lergoides"<sup>(7)</sup>.

### **1.2.3.- Modificacions combinades**

Són extractes modificats física i químicament, per exemple:

- Modificats amb glutaraldèhid adsorbits en tirosina
- Modificats amb formaldehid adsorbits en hidròxid d'alumini

## **1.3.- TIPUS DE VACUNES**

### **1.3.1.- Via d'administració**

- IT subcutània: la vacuna s'administra per via subcutània, en dosis creixents, de forma periòdica, generalment setmanal (fase d'inici) fins a arribar a la dosi màxima o de manteniment, que es repeteix de forma mensual (fase de manteniment). Malgrat que és un tractament segur, s'ha d'administrar en un centre sanitari.
- IT sublingual: la vacuna s'administra en forma de gotes i molt recentment en comprimits, mantenint-se sota la llengua durant 2-3 minuts sent posteriorment deglutit. És una forma molt segura d'administració i permet que el pacient realitzi el tractament en el seu propi domicili.

### **1.3.2.- Època d'administració**

- IT perenne: la dosi de manteniment és administrada de forma continuada durant els anys que duri el tractament. És la forma d'administració amb la qual s'obtenen millors resultats.
- IT preestacional/coestacional: s'utilitza en l'al·lèrgia a pol·lens, s'arriba a la dosi de manteniment abans de la pol·linització i es manté només fins que aquesta comença (preestacional) o durant els mesos que dura la mateixa (coestacional). És menys eficaç ja que la dosi acumulada és molt menor. Obliga a repetir tots els anys la fase d'iniciació.

### ***1.3.3.- Pauta d'administració***

L'administració dels extractes d'IT es realitza en dos fases:

- Fase d'iniciació: l'extracte al·lèrgic s'administra en dosis creixents, segons una pauta preestablerta.
- Fase de manteniment: quan s'arriba a la dosi màxima o de manteniment, que es repeteix mensualment.

Segons la rapidesa amb que s'arriba a la dosi de manteniment mensual podem parlar de:

- Pauta convencional: s'arriba a la dosi de manteniment entre les 7-12 setmanes
- Pautes “cluster” o agrupades: s'administra més d'una dosi per dia, escurçant la fase d'inici. Actualment és una modalitat molt utilitzada.
- Pautes “rush” o ràpides: s'arriba a dosi de manteniment en 24-48h; s'utilitza amb extractes polimeritzats o amb verí d'himenòpters quan es requereix un efecte molt ràpid.

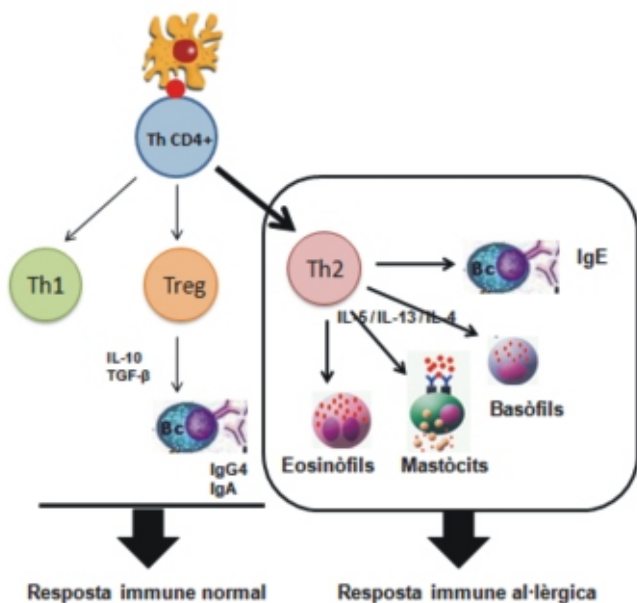
## MECANISMES D'ACCIÓ DE LA IMMUNOTERÀPIA ESPECÍFICA AMB AL·LERGENS (ITE)

En la reacció al·lèrgica, després del primer contacte amb l'antigen estrany, s'activen els limfòcits T helper verges (Th CD4+) que es polaritzen cap a fenotip Th1, Th2 i Treg (reguladores) depenent d'una sèrie de factors (factors genètics, característiques de l'al·lergen, tipus de cèl·lula presentadora d'antigen, citocines existents en el medi i molècules coestimuladores).

En els pacients al·lèrgics la polarització és fonamentalment cap a fenotip Th2 (productors d'IL-4, IL-13, IL-5). La interacció d'aquests Th2 amb els limfòcits B comporta la síntesi d'anticossos IgE específics per a aquest antigen. Aquests anticossos IgE es fixen a la membrana de mastòcits i basòfils a través de receptors específics d'alta afinitat per a la IgE (Fc RI). En aquesta fase, els pacients no presenten manifestacions clíniques. És una fase de sensibilització a l'al·lergen (Figura 1). Posteriors contactes amb l'antigen estrany donaran lloc a la interacció dels anticossos IgE amb aquest antigen, produint-se l'agregació dels Fc RI corresponents, el que provoca l'activació de mastòcits i basòfils i alliberament de mediadors (proteoglicans, prostaglandines, leucotriens, citocines, histamina, PAF...) responsables de les manifestacions clíniques (rinitis/rinoconjuntivitis, asma bronquial, urticària, angioedema i/o afectació sistèmica o anafilaxi)<sup>(8,9)</sup>.

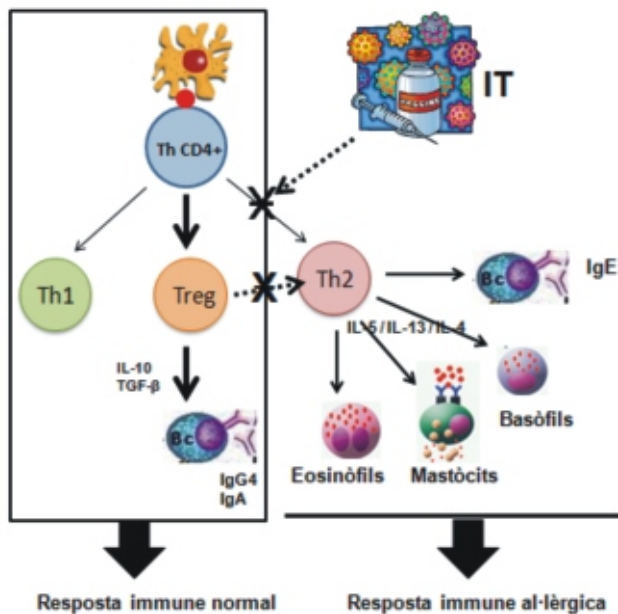
Els mecanismes d'acció de la ITE (tant subcutània com sublingual) són múltiples, heterogenis i imbricats uns amb uns altres i depenen de la naturalesa del al·lergen; la localització de la malaltia al·lèrgica; la via, dosi i durada de la ITE; l'ús de diferents adjuvants i l'estat genètic del que rep el tractament. L'objectiu principal d'actuació de la ITE (tant sublingual com subcutània) són les cèl·lules T, afavorint la desviació immune cap a una resposta de cèl·lules T reguladores Treg (CD4+CD25+) capaces de sintetitzar IL-10 i TGF beta després de l'exposició al·lèrgica, induint un estat de tolerància immune<sup>(10-12)</sup>, inhibint l'activació de cèl·lules inflamatòries (mastòcits, eosinòfils i basòfils) i, com a conseqüència, la síntesi de citocines i mediadors inflamatoris que intervenen en la reacció al·lèrgica. Disminueix la síntesi de IgE específica per part dels limfòcits B i augmenten els nivells de IgG de classe 4 (anticossos bloquejants) que competeixen amb la IgE per la unió a l'al·lergen, bloquejant l'activació i alliberament de mediadors inflamatoris per part de les cèl·lules efectores (mastòcits, basòfils, ...)(Figura 2).

Els mecanismes precisos pels quals la ITSL indueix tolerància oral són poc coneguts en l'actualitat, però sembla tenir especial importància la mucosa oral, rica en cèl·lules de Langerhans (cèl·lules presentadores d'antigen) i els ganglis limfàtics regionals en els quals es crea l'ambient idoni per a la inducció d'anticossos bloquejants IgG4, IgA i inducció de limfòcits Treg<sup>(13-17)</sup>. Una condició essencial per a induir tolerància immune és la dosi d'al·lergen administrat, havent-se comprovat la necessitat de dosis molt més altes d'al·lergen quan s'utilitza ITSL en comparació de la ITSC per a aconseguir l'estat de tolerància immune<sup>(14,16)</sup>.



**Figura 1.**

Esquema de la resposta immune normal i la resposta al·lèrgica. En la resposta al·lèrgica existeix una deficiència en la regulació immune, afavorint la producció d'IL-4, IL-13 i IL-5, la producció d'IgE específica, la sensibilització de basòfils i mastòcits i la inflamació eosinofílica.



**Figura 2.**

Mecanisme d'acció de la IT. La IT amb al·lèrgens indueix la generació de cèl·lules T reguladores que modulen la resposta Th2 enfront l'al·lèrgen, reduint la resposta al·lèrgica.

## EFICÀCIA DE LA IMMUNOTERÀPIA ESPECÍFICA

### 3.1.- IMMUNOTERÀPIA SUBCUTÀNIA (ITSC)

#### 3.1.1.- Al·lèrgens inhalats

Des d'un punt de vista clínic, actualment els únics paràmetres que indiquen eficàcia del tractament són les reduccions en els símptomes o en el consum de fàrmacs d'una magnitud que redueixi significativament la morbiditat. S'han publicat metanàlisis sobre la eficàcia de la ITSC en rinitis<sup>(18)</sup> i asma<sup>(19)</sup>. L'eficàcia clínic de la ITSC està confirmada per 75 estudis doble cec controlats amb placebo publicats entre 1980 i 2005 que demostren disminucions clínicament rellevants en puntuacions de símptomes i medicació. Quinze d'aquest estudis inclouen nens. La categoria de evidència per l'eficàcia clínic es màxima, sent "Ia" en l'asma i "Ib" en la rinitis<sup>(3)</sup>. La ITSC és efectiva per pòl·lens, al·lèrgens d'animals, àcars, panerola ("cucaracha") i fongs<sup>(20)</sup>.

L'eficàcia de la ITSC depèn d'aconseguir una dosi terapèutica òptima de cada un dels constituents del extracte al·lèrgic<sup>(20)</sup>. La dosi de manteniment freqüentment està predefinida pel laboratori fabricant. La dosi òptima és una dosi individualitzada que provoca una alta eficàcia clínic sense cap efecte advers important. Dosis de 5-20 mcg de l'al·lèrgen principal per injecció constitueixen dosis òptimes per la majoria de les vacunes d'al·lèrgens. Les dosis d'al·lèrgen per la ITSC en nens, són similars a la dels adults, no depenen de la edat o del pes<sup>(3)</sup>.

Els pacients amb múltiples sensibilitzacions poden ser tractats efectivament amb diferents productes al·lèrgics individualitzats. En general, això es limita a dos o màxim tres al·lèrgens. Barreges d'al·lèrgens relacionats són acceptables<sup>(3)</sup>. Al fer una barreja d'al·lèrgens s'ha de considerar: la reactivitat creuada dels al·lèrgens, l'optimització de la dosi de cada constituent i la degradació enzimàtica dels al·lèrgens<sup>(20)</sup>.

A més de l'eficàcia sobre la patologia ja establerta, la ITSC altera l'evolució natural de la malaltia. L'eficàcia a llarg termini de la ITSC persisteix després de la seva suspensió<sup>(21)</sup>. En 7182 pacients monosensibles, el desenvolupament de sensibilitzacions a nous al·lèrgens es va reduir (3 anys després de finalitzar el tractament) del 78% al grup control fins al 27% en els pacients tractats amb ITSC<sup>(22)</sup>. En pacients que només pateixen rinitis, la aplicació de ITSC durant 3 anys fa disminuir la aparició de asma al llarg de 10 anys de seguiment (risc relatiu per no-asma = 4.6)<sup>(23)</sup>. La categoria de evidència de la eficàcia a llarg termini i la capacitat preventiva és "Ib"<sup>(3)</sup>.

La ITSC no sols és efectiva clínicament, també és cost-efectiva. En models d'avaluació econòmica de la ITSC versus el tractament simptomàtic, s'ha comprovat que la ITSC és rentable degut als seus efectes a llarg termini<sup>(24)</sup>. Tant mateix, afegir ITSC al tractament

simptomàtic de malalts amb rinitis i asma al·lèrgic estalvia (en un model a 15 anys) 140 € anuals per pacient <sup>(25)</sup>.

En resum, com posa de manifest una recent revisió sobre immunoteràpia publicada pel Sistema Nacional de Salut espanyol, “la seva eficàcia ha quedat plenament demostrada en múltiples estudis doble cec, metanàlisis i consenus internacionals” <sup>(26)</sup>.

### **3.1.2.- Verí de himenòpters**

La categoria de evidència de l'eficàcia de la IT amb verí d'himenòpters també és molt alta (grau “Ib”). Entre el 75% i el 100% dels pacients tractats toleren una repicada sense patir símptomes al·lèrgics. L'eficàcia de la ITSC amb verins és superior per vèspids que per abelles. La dosi de manteniment habitual és de 100 mcg de verí <sup>(27)</sup>, que és superior a la quantitat de verí d'una picada.

### **3.2.- Immunoteràpia sublingual (ITSL)**

Un metanàlisi que inclou 22 estudis doble cec controlats amb placebo demostra que la ITSL en adults redueix significativament els símptomes i els requeriments de medicació en la rinitis al·lèrgica <sup>(28)</sup>. De la mateixa manera, un altre metanàlisi que inclou 10 estudis doble cec controlats amb placebo per valorar la eficàcia de la ITSL en pacients pediàtrics (3-18 anys) amb rinitis al·lèrgica conclou amb una reducció significativa de símptomes i us de medicació <sup>(29)</sup>.

Una revisió sistemàtica de 25 assaigs clínics aleatoritzats conclou que la ITSL és beneficiosa pel tractament del asma perquè redueix de forma significativa la gravetat de l'asma quan s'analitzen totes les composicions paramètriques per resultats categòrics <sup>(30)</sup>.

Les dosis d'al·lergen utilitzades en els diferents estudis oscil·len entre 3 i 375 vegades la dosi acumulada de ITSC. No hi ha dades experimentals de la duració òptima de la ITSL <sup>(31)</sup>.

Respecte als efectes preventius, la guia ARIA ens diu que “pot ser que la ITSL també repercuteixi en l'evolució natural de la malaltia, però es necessiten més dades per confirmar aquesta teoria” <sup>(32)</sup>. Recentment, s'ha publicat un estudi fet amb nens amb rinitis al·lèrgica, on la ITSL redueix l'aparició de noves sensibilitzacions, hiperreactivitat bronquial i asma persistent <sup>(33)</sup>.

Al ser autoadministrada, un possible problema de la ITSL és la manca de compliment terapèutic per part del pacient. Un assaig clínic ens constata que malgrat que el 99% dels pacients deien que seguien correctament el tractament, en realitat només el 77% dels mateixos havien utilitzat el 80% de les dosis prescrites <sup>(34)</sup>. En la pràctica clínica diària el percentatge d'adherència (>90% dosis) als 6 mesos de iniciat el tractament baixa fins el 66% <sup>(35)</sup>.

La nova presentació de la ITSL en comprimits ha demostrat ser cost-efectiva en pacients amb rinoconjuntivitis al·lèrgica estacional i asma concomitant produït per pol·len de gramínies<sup>(36)</sup>. També s'ha demostrat una reducció dels símptomes d'asma o rinoconjuntivitis i una disminució del consum de fàrmacs en edat pediàtrica (5-16 anys)<sup>(37)</sup>.

Dels metanàlisis sobre l'efecte de la immunoteràpia en l'asma es podria interpretar l'eficàcia comparada de les dos vies de administració de la vacuna. Amb la ITSL<sup>(31)</sup>, el risc relatiu per l'increment dels símptomes (RR=0.48) i el número de pacients a tractar per evitar un empitjorament (NNT=3.7) són similars als obtinguts amb la ITSC (RR=0.51)(NNT=4)<sup>(19)</sup>.

Hi ha un estudi doble cec amb doble simulació en pacients amb rinoconjuntivitis pol·línica que compara directament les dues vies<sup>(38)</sup>; malgrat que la ITSC disminueix més la puntuació de símptomes respecte a la ITSL, la diferència no és significativa.

També es disposa actualment d'una vacuna sublingual per malalts al·lèrgics al làtex que ha demostrat la seva eficàcia<sup>(39)</sup>.

## IMMUNOTERÀPIA EN PEDIATRIA

La immunoteràpia és l'únic tractament que pot alterar el curs natural de la malaltia al·lèrgica (2). Des d'aquest punt de vista el tractament precoç en nens és molt valuós. L'edat de 5 anys s'ha considerat tradicionalment el límit prudencial per iniciar la immunoteràpia per la possibilitat d'efectes adversos greus, però estudis recents amb nens menors de 5 anys han demostrat que la immunoteràpia és segura i eficaç<sup>(29, 40-43)</sup>.

En el cas de nens haurem de tenir en compte una sèrie de consideracions especials<sup>(44)</sup>:

- en ocasions és difícil el diagnòstic diferencial entre asma i infeccions virals agudes recurrents en menors de 4-5 anys, la qual cosa repercuteix en la indicació terapèutica.
- l'administració de pautes ràpides d'ITE s'associa a major incidència de reaccions en menors de 5 anys, desconeixent-se la dosi òptima de manteniment
- necessitat d'educació familiar.

Però malgrat això el tractament precoç amb ITE en nens amb malaltia al·lèrgica pot tenir un caràcter preventiu modificant la història natural de la malaltia, tal com s'ha mencionat prèviament<sup>(45)</sup>. Específicament, estudis com el PAT (The preventive allergic treatment study)<sup>(23)</sup> han demostrat que la ITE en nens de curta edat amb rinitis és efectiva en termes de disminució significativa de l'índex de símptomes i del risc de desenvolupar asma comparat amb el placebo, sense reaccions adverses greus.

## INDICACIONS I CONTRAINDICACIONS DE LA IMMUNOTERÀPIA ESPECÍFICA

### 5.1.- INDICACIONS D'IMMUNOTERÀPIA SUBCUTÀNIA

La ITSC ha de ser considerada en pacients que tenen una evidència demostrable d'anticossos IgE específics (proves cutànies o IgE específica in vitro) a al·lèrgens clínicament rellevants. La decisió per començar la ITSC ha de tenir en compte el grau de reducció de símptomes aconseguit amb les normes ambientals i la medicació, la quantitat i tipus de medicació requerida per controlar els símptomes, i els efectes adversos de les medicacions<sup>(20)</sup>. No obstant, s'ha d'evitar retardar la seva iniciació si es vol obtenir el màxim d'efecte preventiu<sup>(22, 23)</sup>. S'han d'utilitzar productes estandarditzats amb eficàcia clínica i seguretat documentada<sup>(3)</sup>.

Les indicacions per la ITSC són les mateixes pels nens de més de 5 anys que pels adults. Es recomana iniciar la ITSC tan aviat com sigui possible en els nens al·lèrgics per modificar el curs natural de l'al·lèrgia respiratòria<sup>(3)</sup>.

#### 5.1.1.- *Rinoconjuntivitis i asma*

La ITSC està indicada en pacients que compleixin algun dels següents punts<sup>(3)</sup>:

- Pacients amb símptomes provocats majoritàriament per l'exposició a l'al·lèrgen
- Pacients amb símptomes clínics deguts a un únic o pocs al·lèrgens.
- Pacients al·lèrgics a pol·lens amb una llarga pol·linització o amb símptomes causats per pol·linitzacions successives.
- Pacients amb rinitis i/o símptomes de la via aèria inferior.
- Pacients als quals els antihistamínic i dosis moderades de glucocorticoides tòpics no controlen els símptomes suficientment.
- Pacients que no volen seguir farmacoteràpia constant o a llarg termini.
- Pacients als qui la farmacoteràpia indueix efectes secundaris indesitjables.

En malalts que necessiten farmacoteràpia regularment, és avantatjós iniciar la immunoteràpia aviat, quan encara és possible prevenir la progressió de la malaltia i per prevenir un dany irreversible en l'òrgan diana. Malgrat diversos fàrmacs són efectius i sense efectes secundaris significants, els fàrmacs representen un tractament simptomàtic, mentre que la immunoteràpia representa l'únic tractament que pot alterar el curs natural de la malaltia<sup>(3)</sup>.

Actualment, no hi ha proves específiques o marcadors clínics que distingeixin entre els pacients que recauran i aquells que seguiran en remissió clínica a llarg termini després de discontinuar una ITSC efectiva. Igual que la decisió d'iniciar la ITSC, la decisió de suspendre el tractament ha de ser individualitzada, tenint en compte factors com la gravetat de la malaltia abans del tractament, els beneficis obtinguts amb el tractament, les molèsties que la ITSC representa i els efectes potencials d'una reparació de la clínica sobre el pacient. Resumint, la duració de la ITSC ha de ser individualitzada basant-se en la resposta clínica del pacient, la gravetat de la malaltia i la preferència del pacient<sup>(46)</sup>.

### **5.1.2.- Verí d'himenòpters**

La immunoteràpia amb verins es considerarà en<sup>(27)</sup>:

- Adults i nens amb història de reacció al·lèrgica sistèmica greu incloent símptomes respiratoris o cardiovasculars.
- Per reaccions sistèmiques sense risc vital, diversos factors poden influenciar la decisió de iniciar la ITSC. Aquests inclouen, la possibilitat de accés immediat a assistència mèdica, treball o aficions amb risc de exposició elevat, malalties cardiovasculars concomitants i factors psicològics derivats de l'ansietat que poden afectar la qualitat de vida.
- La ITSC no està recomanada per grans reaccions locals.

Es pot considerar la IT amb verí d'himenòpters en pacients que hagin presentat reaccions repetides urticària i/o angioedema per picades i que estiguin molt exposats, com els apicultors.

Els estudis de seguiment a llarg termini suggereixen que 5 anys de tractament són suficients per la majoria dels pacients<sup>(47)</sup>.

## **5.2.- INDICACIONS D'IMMUNOTERÀPIA SUBLINGUAL**

La ITSL administrada a dosis altes pot estar indicada en els casos següents<sup>(32)</sup>.

- Pacients minuciosament seleccionats amb rinitis, conjuntivitis i/o asma causats per al·lèrgia al pol·len o als àcars.
- Pacients insuficientment controlats amb farmacoteràpia convencional.
- Pacients que han presentat reaccions sistèmiques amb la ITSC.
- Pacients que presenten un mal compliment o refusen les injeccions.

### **5.3.- CONTRAINDICACIONS DE LA IMMUNOTERÀPIA ESPECÍFICA**

Les contraindicacions per la IT amb al·lèrgens inhalats i verí de himenòpters són <sup>(3)</sup>:

#### **5.3.1.- *Contraindicacions absolutes:***

- Malalties immunològiques greus, infeccions cròniques i càncer.
- Malaltia cardiovascular important (excepte en el cas d'al·lèrgia greu a verí de insectes).
- Asma greu amb FEV1 <70% malgrat el tractament farmacològic.
- Tractament amb beta-bloquejants.
- Manca de compliment i desordres psicològics greus.

#### **5.3.2.- *Contraindicacions relatives:***

- Dermatitis atòpica greu.
- Embaràs: no iniciar cap tipus d'IT. Si el tractament amb IT es troba en fase de manteniment sense complicacions pot ser continuat.

Durant la lactància, no està contraindicada la IT, i es pot continuar de forma habitual.

## SEGURETAT I EFECTES ADVERSOS DE LA IMMUNOTERÀPIA

### 6.1.-IMMUNOTERÀPIA SUBCUTÀNIA

La ITSC és un tractament segur, i només ocasionalment produeix efectes indesitjables <sup>(31)</sup>. Les reaccions adverses que es poden produir són <sup>(2)</sup>:

- Reaccions locals: No són predictives de reaccions sistèmiques i no requereixen modificació de la pauta. S'estima que ocorren en un 10-15% de les dosis administrades <sup>(48-50)</sup>. Poden ser:
  - **Immediates:** en els primers 30-60 minuts després de l'administració. Es pot presentar eritema, edema i pruíja el lloc de d'injecció amb un tamany de més de 5 cm de diàmetre.
  - **Retardades:** el mateix que les anteriors però amb aparició a partir d'una hora o més després de l'administració.
- Reaccions sistèmiques: el més freqüent és que siguin immediates, abans de 30 minuts. Les manifestacions poden anar des de rinitis o urticària fins a un quadre més greu que seria l'anafilaxi. Sempre s'ha de consultar a l'especialista. Apareixen aproximadament en un 0.5% de les dosis administrades <sup>(51)</sup>, encara que en l'actualitat és excepcional com a causa d'anafilaxi, quedant per darrera dels antibiòtics betalactàmics o dels AINEs <sup>(52,53)</sup>.
- Reaccions inespecífiques: En algunes ocasions, el pacient refereix símptomes inespecífics, no suggestius de ser una reacció adversa mediada per IgE (no són símptomes d'al·lèrgia). Els mes freqüents són cefalees, malestar, artràlgies, quadres vasovagals i altres manifestacions subjectives. No constitueixen motiu de preocupació i per tant no cal consultar l'al·lèrgòleg.

### 6.2.- Immunoteràpia sublingual

Amb la ITSL les reaccions adverses poden ser <sup>(2)</sup>:

- Reaccions locals: pruíja local, labial, sensació de cremor, edema labial o sublingual i en ocasions símptomes gastrointestinals (bàsicament dolor abdominal). Solen ser reaccions lleus, desapareixen de forma espontània i no obliguen a modificar la pauta d'administració. Si foren molt persistents o molestes s'haurà de consultar a l'al·lèrgòleg.
- Reaccions sistèmiques: Poc freqüents. Poden anar des de rinitis o urticària fins a asma o quadres més greus com l'anafilaxi. S'haurà de consultar a l'al·lèrgòleg.

# GUIA PRÀCTICA D'ADMINISTRACIÓ DE LA IMMUNOTERÀPIA SUBCUTÀNIA

La ITSC és un tractament crònic, que en la majoria de casos pot ser administrat de forma ambulatoria en centres d'atenció primària o consultes mèdiques. Sempre que els pacients siguin remesos a atenció primària, han d'aportar les instruccions específiques de l'al·lèrgòleg per a l'administració de la IT.

A continuació s'indiquen unes normes generals d'actuació per a la correcta administració i control de la ITSC<sup>(3,40)</sup>.

## 7.1.- ADMINISTRACIÓ DE LA ITSC

- L'administració de la ITSC s'ha de fer en un centre sanitari per personal mèdic o d'infermeria amb supervisió mèdica.
- El centre sanitari ha d'estar preparat per tractar les eventuais reaccions adverses, que poden ser similars a les causades per l'administració d'altres fàrmacs (AINEs, penicil·lines ...).
- Hi ha d'haver una supervisió directa per un al·lèrgòleg en els casos d'al·lèrgia a verí d'himenòpters, pautes ràpides, o pacients amb asma persistent o de mal control i en aquells casos en que l'especialista ho consideri necessari.
- Consulteu a l'al·lèrgòleg quan hi hagi una modificació en la pauta predeterminada i en cas de qualsevol tipus de dubte en la administració de la IT.
- La vacuna ha de conservar-se en la nevera (preferiblement a la porta de la nevera). No congelar.

## 7.2.- PROTOCOL D'ADMINISTRACIÓ

### 7.2.1.- Abans de l'aplicació

- Controlar l'estat clínic i tractaments mèdics que pren el pacient. Per exemple, els -bloquejants poden dificultar el tractament d'una reacció adversa sistèmica o una crisi d'asma.
- Si presenta una nova contraindicació d'administrar adrenalina (HTA mal controlada, cardiopatia, hipertiroïdisme, glaucoma), consulti amb l'al·lèrgòleg.
- S'ha de retardar l'administració de la IT si el pacient presenta: crisi asmàtica, infecció de vies respiratòries, febre, afecció cutània greu, hepatitis, tuberculosi

activa o un altre procés infecció similar o si ha rebut una vacuna amb virus vius (triple vírica) en els 10 últims dies.

- En pacients asmàtics es considerarà fer un control de flux espiratori màxim (PEF o peak flow) abans i 30 minuts després de l'administració de la ITSC.
- Comprovar la data d'aplicació de la última dosi i la tolerància de la mateixa.
- Comprovar:
  - Que el vial d'IT correspon al pacient.
  - Data de caducitat.
  - Número de vial correcte.
  - Volum correcte segons pauta.
  - Braç en el que s'ha d'aplicar.

### **7.2.2.- Sempre preguntar al pacient:**

- Com està?
- Quina medicació està prenent?
- Quin dia es va vacunar? (sempre ha de constar per escrit)
- Va tenir algun problema amb l'última dosi?

### **7.2.3.- Forma d'aplicació**

- Han d'utilitzar-se sempre xeringues estèrils d'un sol ús, graduades fins a 1 ml (solen proporcionar-les en les caixes dels extractes els laboratoris fabricants). L'agulla haurà de ser per a ús subcutani.
- Injecció subcutània, 5-8 cm. per sobre del colze, en la seva mateixa línia (cara externa del braç).
- L'agulla formarà un angle d'uns 45 graus amb la pell i la punta estarà dirigida cap amunt.
- S'ha d'aspirar abans d'injectar la solució, per comprovar que no surt sang.
- Després de la injecció pressionar la zona. No fregar ni realitzar massatge i evitar el gratat.

### **7.3.- Després de l'aplicació**

- Mantenir al pacient en observació un mínim de 30 min.
- Instruir al pacient que consulti al personal sanitari si presenta símptomes cutanis, òculo-nassals i/o bronquials.
- Registrar a la cartilla la data, el vial, la dosi administrada, el braç d'aplicació i la tolerància.
- Tractar i registrar detalladament els efectes adversos, si apareixen.
- Recordar i anotar la data de la pròxima aplicació.
- En base a l'experiència acumulada, es recomana:
  - Restringir l'exercici físic intens en les 2 h. posteriors a l'aplicació.
  - Evitar calor en l'àrea d'aplicació (sol, aigua calenta, saunes) o gratat de la zona.

### **7.4.- QUAN MODIFICAR LA PAUTA D'ADMINISTRACIÓ DE LA IT**

Consultar amb l'al·lèrgòleg o seguir les recomanacions que us hagi indicat en cas de:

- Interrupcions perllongades del tractament.
  - En període d'iniciació: interrupció de 4 setmanes, repetir última dosi tolerada, de 5 setmanes, repetir penúltima dosi i si és superior consultar a l'al·lèrgòleg.
  - En període de manteniment: interrupció de 6-8 setmanes, repetir penúltima dosi (o disminuir en un 20% la dosi) i si és superior consultar a l'al·lèrgòleg.
- Aparició de reaccions sistèmiques.
- Iniciació nou lot (una nova caixa).

Inclús en aquestes circumstàncies, molts cops no es modifica la pauta d'administració de la ITSC. Generalment, en les reaccions locals tampoc és necessari modificar la pauta indicada.

### **7.5.- ACTUACIÓ EN EL CAS DE REACCIONS ADVERSES LOCALS**

- Són induracions pruriginoses en l'àrea d'aplicació.

- Aquestes reaccions no són predictives d'aparició de reaccions sistèmiques.
- Comprovar i corregir la tècnica d'aplicació.
- Tractar aquelles reaccions que siguin molestes per al pacient amb:
  - Aplicació de fred local.
  - Antihistamínics orals (en reaccions repetitives s'aconsella usar-los prèviament a l'administració de la IT).
  - En el cas de ser mal tolerades pel pacients s'aconsella aplicar la ½ de la dosi en cada braç.
- Si amb les mesures anteriors no es soluciona el problema, consultar amb l'al·lèrgòleg que recomanarà la pauta a seguir.

## **7.6.-ACTUACIÓ EN EL CAS DE REACCIONS ADVERSES SISTÈMIQUES**

La IT pot provocar reaccions generalitzades, que poden consistir en urticària, asma, rinoconjuntivitis o fins i tot una anafilaxi. Cal avaluar molt acuradament al pacient en el cas de que presenti qualsevol símptoma a distància del punt d'aplicació de la IT.

- Exploració cutània per avaluar la aparició d'urticària/angioedema.
- Auscultació pulmonar per avaluar un possible broncospasme.
- Medició del PEF.
- Medició de la tensió arterial i freqüència cardíaca.

En el cas d'afectació de més d'un òrgan, es farà el diagnòstic d'anafilaxi i s'haurà de tractar com a tal, és a dir, amb adrenalina intramuscular.

Després d'una reacció sistèmica remetre sempre a l'al·lèrgòleg, indicant les característiques de la reacció, la dosi que l'ha provocat i el tractament administrat.

## **7.7.-TRACTAMENT**

Administració de la següent medicació, i en aquest ordre:

1. Adrenalina intramuscular (concentració 1 mg/ml, vial 1 ml). Es pot repetir l'administració en intervals de 10-15 minuts, fins a obtenir una resposta adient:

- 
- a. Adults: 0,3-0,5 ml.
  - b. Nens: 0,1 ml/10 kg.
2. Antihistamínic intramuscular o endovenós: dexclorfeniramina (Polaramine<sup>®</sup>, 5 mg per vial).
    - a. Adults: 5 mg.
    - b. Nens: 0,2-0,3 mg/kg.
  3. Corticoides intramuscular o endovenós: hidrocortisona 200-1.000 mg (Actocortina<sup>®</sup>) o corticoide equivalent.

S'ha de valorar el tractament de l'òrgan afectat i considerar la necessitat de broncodilatadors inhalats, oxigenoteràpia, fluïdoteràpia, etc.

## **7.8.- IMMUNOTERÀPIA SUBLINGUAL**

Es recomana administrar la primera dosi d'ITSL a la consulta de l'al·lèrgòleg (o en un centre mèdic) per comprovar la bona tolerància, encara que els efectes adversos de la ITSL són menys freqüents i menys intensos que amb la IT subcutània. S'ha d'advertir que les molèsties locals, com la pruija sublingual, són freqüent amb la ITSL i que no requereixen modificar la pauta.

## PERSPECTIVES FUTURES DE LA IMMUNOTERÀPIA

En els darrers anys s'han introduït algunes novetats en la IT amb al·lèrgens, des de noves vies d'administració com la sublingual (amb gotes i també amb comprimits), amb modificacions dels extractes per millorar la seva tolerància o amb nous adjuvants.

Les línies d'investigació apunten cap a les següents innovacions futures, algunes d'elles ja assajades en estudis pilot<sup>(54)</sup>:

- Utilització d'al·lèrgens recombinants obtinguts per enginyeria genètica, que permetria una estandardització precisa i obviaria la presència de mol·lècules irrelevantes. Inclou la utilització d'al·lèrgens recombinants que imiten els homòlegs naturals, al·lèrgens modificats per reduir la seva unió a la IgE o mol·lècules híbrides que combinen diferents al·lèrgens.
- Utilització de pèptids que representen epítops per cèl·lules T i que podrien induir tolerància específica enfront a un al·lèrgen.
- Utilització conjunta amb anti-IgE per a potenciar l'eficàcia i la tolerància.
- Fusió d'al·lèrgens amb seqüències CPG. Les seqüències CPG són seqüències d'ADN palindròmic presents en bacteris però no en eucariotes, que són potents adjuvants en la inducció de respostes Th1, possiblement per la seva interacció amb el receptor toll-like 9.
- Transport de l'al·lèrgen encapsulat en liposomes.
- Vacunes amb seqüències ADN que codifiquen per a al·lèrgens mitjançant plàsmids.
- Proteïnes de fusió amb al·lèrgens obtinguts mitjançant enginyeria genètica, generant proteïnes quimèriques, per exemple amb l'Fc 1 que al unir-se al seu receptor pot generar respostes inhibidores.

En tot cas, aquestes novetats intenten millorar la resposta a la IT reduint els efectes adversos, la freqüència i el període de temps d'administració per fer més còmode i segur aquets tipus de tractament.

## BIBLIGRAFIA

1. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911; i:1572-3
2. Bousquet J, Lockey R, Malling H. WHO position paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998; 44 (Suppl. 1):242
3. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling HJ, Valovirta E; EAACI, Immunotherapy Task Force. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy*. 2006;61 Suppl 82:1-20.
4. Larsen JN, Houghton CG, Vega ML, Løwenstein H. Manufacturing and standardizing allergen extracts in Europe. *Clin Allergy Immunol*. 2008; 21:283-301.
5. Ojeda Fernández P, Rodríguez Fernández F, Casanovas Vergés M, García Carbonell C. Manejo práctico de la inmunoterapia (I). En: A. Peláez Hernández, IJ Dávila González, eds. *Tratado de Alergología SEAIC*. Madrid: Ergon, 2007:369-85
6. Wheeler AW, Woroniecki SR. Immunological adjuvants in allergy vaccines: past, present and future. *Allergology International*, 2001; 50: 295-301
7. Fernández-Caldas E, Gallego MT, González Romano ML, Casanova M, Berrens L. Alergoides despigmentados: Alergoides de segunda generación. XXII Jornadas Canarias de Alergia e Inmunología Clínica 1999: 121-130
8. Brasó Aznar JV. Estructura y función del sistema inmunitario. En Brasó Aznar JV, Jorro Martínez G eds. *Manual de Alergia Clínica*. Barcelona Ed. Masson, 2003: 3-22.
9. Brasó Aznar JV. Reacciones de hipersensibilidad. En Brasó Aznar JV, Jorro Martínez G eds. *Manual de Alergia Clínica*. Barcelona Ed. Masson, 2003: 23-4.
10. Jutel M, Akdis M, Blaser K, Akdis CA. Mechanisms of allergen specific immunotherapy. T-cell tolerance and more. *Allergy* 2006; 61:796-807.
11. Gardner LM, Thien FC., Douglass JA, Rolland JM, O'Hehir RE. Induction of T 'regulatory' cells by standardized house dust mite immunotherapy: an increase in CD4+CD25+ interleukin-10+ T cells expressing peripheral tissue trafficking markers. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:1209-1219.
12. Till SJ, Francis JN, Nouri-Aria K, Path FRC, Durham SR. Mechanisms of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:1025-34
13. Frew AJ. Sublingual immunotherapy. *N Engl J Med*. 2008;358(21):2259-64.
14. Moingeon P, Batard T, Fadel R, Frati F, Sieber J, Van Overtvelt L. Immune mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006; 61:151-165.
15. Bousquet J. Sublingual immunotherapy: Validated!. *Allergy* 2006; 61 (81): 5-6.
16. Bohle B, Kinaciyar T, Gerstmayr M, Radakovics A, Jahn-Schmid B, Ebner C. Sublingual immunotherapy induces IL-10 producing T regulatory cells, allergen-specific T-cell tolerance, and immune deviation. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:707-13.
17. Akdis CA, Barlan IB, Bahceciler N, Akdis M. Immunological mechanism of sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006; 61 (81): 11-14
18. Calderon M, Alves B, Jacobson M, Hurvitz B, Sheik A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(1): CD001936.
19. Abramson MJ, Puy Rm, Weinwe JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database System Rev* 2003; CD001186.
20. Cox L, Li JT, Nelson H, Lockey R. Allergen immunotherapy: a practice parameter second update. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: S25-85.
21. Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IA, Gnehm HP. Twelve year follow up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy* 2006; 61(2):198-201.
22. Purello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Merendino RA, Isola S, Purcinelli P, Parmiciani S et al. Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or nor. A retrospective study. *Clin Exp Allergy* 2001; 31:1295-1302.
23. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halcken S, Host A et al. Specific immunotherapy has long term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10 year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007; 62: 943-48.
24. Omnes LF, Bousquet J, Scheinman P, Neukirch F, Jasso-Mosqueda G, Chicoye A et al. Pharmacoeconomic assessment of specific immunotherapy versus current symptomatic treatment for allergic rhinitis and asthma in France. *Allerg Immunol (Paris)* 2007; 39(5):148-56.
25. Bruggenjurgen B, Reinhold T, Brehler R, Laake E, Wiese G, Machate U, Willich SN. Cost-effectiveness of specific subcutaneous immunotherapy in patients with allergic rhinitis and allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101:316-24.
26. Román AF, Sánchez SO. Inmunoterapia específica con alérgenos. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2008; 32:39-44.
27. Bonifazi F, Jutel M, Bilo BM, Birnbaum J, Muller U. EAACI Interest Group on Insect Venos Hypersensitivity Group. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy* 2005; 60: 1459-70

28. Wilson DR, Torres Lima M, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2005; 60:4-12.
29. Penagos M, Compalati E, Tarantini F, Baena-Cagnani R, Huerta J, Passalacqua G et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97:141-8.
30. Calamita Z, Saconato H, Pela AB, Atallah AN. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy* 2006; 61:1162-72.
31. Passalacqua G, Durham S, GALEN. ARIA: Allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:881-91.
32. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A et al. Actualización 2008 del documento ARIA. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; 18(suppl2):51-73.
33. Marogna M, Tomassetti D, Bernasconi A, Colombo F, Massolo A, Businco ADR et al. Preventive effects of sublingual immunotherapy in childhood: an open randomized controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101(2):206-11.
34. Röder E, Berger MY, de Groot H, Gerth van Wijk R. Sublingual immunotherapy in youngsters: adherence in a randomized clinical trial. *Clin Exp Allergy*. 2008 Oct;38(10):1659-67.
35. Passalacqua G, Musarra A, Pecora S, Amoroso S, Antonicelli L, Cadario G et al. Quantitative assessment of the compliance with once daily sublingual immunotherapy in children (EASY project). *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18:58-62.
36. Nasser S, Vestenbaek U, Beriot-Mathiot A, Poulsen PB. Cost-effectiveness of specific immunotherapy with Grazax in allergic rhinitis co-existing with asthma. *Allergy* 2008; 63:1624-9.
37. Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E, Funck J, Kimmig M, Klimek L. Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123:167-73.
38. Khinchi NS, Poulsen LK, Carat F, Andre C, Hansen AB, Malling HJ. Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen specific immunotherapy: a randomized, placebo controlled, double blind, double dummy study. *Allergy* 2004; 59(1):45-53.
39. Rolland JM, O'Hehir RE. Latex allergy: a model for therapy. *Clin Exp Allergy* 2008; 38(6):898-912.
40. Post-marketing survey on the safety of sublingual immunotherapy in children below the age of five years. *Clin Exp Allergy*. 2005 May;35(5):560-4.
41. The safety of sublingual immunotherapy with one or multiple pollen allergen in children. *Allergy*. 2008 Dec;63(12):1637-9.
42. When to initiate immunotherapy in children with allergic disease? Lessons from the paediatric studies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008 Dec; 8(6):565-70.
43. Paniagua MJ. *Allergol et Immunopathol* 2002; 30(1):20-24.
44. Ibáñez Sandin. Valoración de los aspectos pediátricos del documento de la OMS y del metaanálisis sobre inmunoterapia. *Allergol et Immunopathol* 2000 ; 28:81-9.
45. Boquete M. Inmunoterapia preventiva. *Allergol et Immunopathol* 2000 ; 28:89-93.
46. Cox L, John R. Duration of allergen immunotherapy in respiratory allergy: When is enough, enough?. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98:416-26.
47. Comité de Inmunoterapia de la SEaic. Manejo práctico de la inmunoterapia subcutánea. [http://comunicados.seaic.es/comites/comunicados\\_d\\_comites\\_ext.php?secc=11&idreg=123&SID](http://comunicados.seaic.es/comites/comunicados_d_comites_ext.php?secc=11&idreg=123&SID)
48. Iglesias-Cadarso A, Hernandez-Weigand P, Reano M, Herrera I, Sanchez-Morillas L, Perez-Pimiento A. A prospective safety study of allergen immunotherapy in daily clinical practice. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2004;32:278-83.
49. Tabar AI, Garcia BE, Rodriguez A, Olaguibel JM, Muro MD, Quirce S. A prospective safety-monitoring study of immunotherapy with biologically standardized extracts. *Allergy* 1993;48:450-3.
50. Moreno C, Cuesta-Herranz J, Fernandez-Tavora L, Alvarez-Cuesta E. Immunotherapy safety: a prospective multi-centric monitoring study of biologically standardized therapeutic vaccines for allergic diseases. *Clin Exp Allergy* 2004;34:527-31.
51. Matloff SM, Bailit IW, Parks P, Madden N, Greineder DK. Systemic reactions to immunotherapy. *Allergy Proc* 1993;14:347-50
52. Iglesias Cadarso A. Seguridad de la inmunoterapia: estudio sobre la incidencia y factores de riesgo de las reacciones sistémicas por inmunoterapia subcutánea alérgeno-específica. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Madrid, Facultad de Medicina, 2008.
53. Acero S, Tabar AI, Garcia-Figueroa BE, Echechipia S, Olaguibel JM. Anafilaxia: diagnóstico etiológico. *Rev Esp Allergol Inmunol Clín* 1999;14:133-7.
54. Carnés J, Robinson D. S. New strategies for allergen immunotherapy. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2008;2(2):92-101.

