



**Viernes 6 de febrero de 2015**

**Seminario:  
Inmunoterapia para  
el pediatra de AP**

**Moderadora:**

**Ana María Lorente García-Mauriño**

*Pediatra. CS Juan de la Cierva. Getafe. Madrid.  
Vicepresidenta de la AMPap.*

**Ponentes/monitores:**

- **Javier Domínguez Ortega**  
*Servicio de Alergia. IDIPAZ. Hospital Universitario  
La Paz. Madrid.*
- **Valentín López Carrasco**  
*Servicio de Alergia. IDIPAZ. Hospital Universitario  
La Paz. Madrid.*

Textos disponibles en  
[www.aepap.org](http://www.aepap.org)

**¿Cómo citar este artículo?**

Domínguez Ortega J, López Carrasco V. La inmunoterapia específica con alérgenos. En AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2015. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2015. p. 199-206.



## La inmunoterapia específica con alérgenos

**Javier Domínguez Ortega**

*Servicio de Alergia. IDIPAZ. Hospital Universitario La Paz. Madrid.*

*javier.dominguez@idipaz.es*

**Valentín López Carrasco**

*Servicio de Alergia. IDIPAZ. Hospital Universitario La Paz. Madrid.*

### RESUMEN

La inmunoterapia específica con alérgeno (ITA) constituye hoy el único tratamiento etiológico de los que dispone el médico en el tratamiento de la alergia respiratoria (rinitis, rinoconjuntivitis y/o asma alérgica) capaz de modificar el curso natural de la enfermedad. A pesar de que se ha utilizado durante más de 100 años, en las últimas décadas ha sufrido notables cambios que han mejorado su eficacia y seguridad, introduciéndose aspectos como la estandarización de los extractos, la vía sublingual o el desarrollo de comprimidos siguiendo un proceso completo de registro farmacéutico. Su indicación en la alergia respiratoria se sustenta en demostrar una relación causal clara entre la exposición alérgica y la clínica, y, además la evitación del alérgeno o, no es posible, o no es completa. Se ha demostrado que reduce los síntomas, mejora la calidad de vida y es coste-efectiva. Previene la progresión de la rinitis al asma y el desarrollo de nuevas sensibilizaciones. Su perfil de seguridad es muy bueno, especialmente el de la ITA sublingual. Esta revisión muestra los fundamentos de la ITA que, dada la prevalencia de las enfermedades alérgicas hoy, creemos que es necesario conozca el pediatra de Atención Primaria.

### INTRODUCCIÓN

La alergia respiratoria incluye la rinitis (RA), frecuentemente asociada a conjuntivitis (RCA), y el asma alérgica (AB). Con sintoma-

tología diferente, ambos trastornos afectan a la mucosa de las vías respiratorias y comparten procesos celulares comunes. La inhalación de alérgenos a los que el paciente está sensibilizado, induce una respuesta inflamatoria mediada por anticuerpos IgE, que, en su fase más aguda tras una nueva exposición, conlleva la liberación de mediadores por parte de mastocitos y otras células inflamatorias, como eosinófilos, presentes en ese infiltrado inflamatorio. Aparecen así los síntomas, al tiempo que se cronifica la presencia de inflamación en las vías respiratorias<sup>1</sup>. Es destacable el aumento de la prevalencia de las enfermedades alérgicas en las últimas décadas, tanto en niños como en adultos<sup>2</sup>. El estudio ISAAC, estimaba una prevalencia de asma en España, entre el 7,1% al 12,9% en niños de 6-7 años y hasta el 15,3% en los de 13-14<sup>3</sup>. Para adultos sería algo menor; alrededor de un 5%<sup>4</sup>.

La inmunoterapia específica con alérgenos (ITA) es la única estrategia terapéutica que trata etiológicamente la enfermedad alérgica, mediante la inducción de un estado de tolerancia inmunológica<sup>5</sup>. Su indicación en la alergia respiratoria se sustenta en demostrar una relación causal clara entre la exposición alérgica y la clínica. Además, la evitación del alérgeno o, no es posible, o es incompleta. Consiste en la progresiva administración de cantidades crecientes de alérgeno, modulando la respuesta inmune IgE-mediada al mismo, disminuyendo así la intensidad de los síntomas y mejorando la calidad de vida. Disminuye el absentismo en el colegio y en el trabajo<sup>6</sup>, e incluso se ha comprobado su coste-eficacia<sup>7</sup>. Además, existe evidencia de que puede prevenir nuevas sensibilizaciones<sup>8</sup> y la progresión de RA a asma<sup>1</sup>.

La ITA, aunque presente en la literatura médica desde hace más de 100 años<sup>9</sup>, ha cambiado mucho en la última década. Se ha profundizado en las técnicas de estandarización de extractos siendo reproducibles lote a lote y consistentes en el tiempo; se han mejorado las pautas de inicio, acortándolas de manera significativa y disponemos de nuevas vías de administración sublingual, incluso como comprimidos con desarrollo clínico idéntico al de un fármaco. Por ello, este seminario revisa los fundamentos de la ITA y aspectos que son necesarios conocer por el pediatra de Atención Primaria, dada la prevalencia de las enfermedades alérgicas en la población pediátrica.

## INDICACIONES Y TIPOS DE LA ITA

Puesto que es necesario comprobar la relación de la clínica con la exposición alérgica, la historia clínica alergológica es fundamental, recomendándose en algunos casos un periodo de observación previo a la prescripción de la ITA. Junto al estudio alergológico, realizado por el especialista alergólogo (pruebas cutáneas o cuantificación de IgE específica sérica y/o pruebas de exposición específica frente al alérgeno positivas), establece la relación causal y la indicación de ITA. Para una correcta elección de los alérgenos que se incluirán en el extracto elegido, es importante estar familiarizado con los aeroalérgenos más relevantes en la ubicación geográfica del paciente. La Fig.1 recoge el algoritmo de selección del paciente candidato a ITE propuesto por el grupo Quasar (**QU**ality in the **A**dministration of **SLIT** in **A**llergic **R**hinitis), un documento de consenso formado por 17 alergólogos españoles con experiencia en el manejo de ITA<sup>10</sup>.

Las principales indicaciones de la ITA se resumen en la Tabla 1<sup>11</sup>. En general, en el tratamiento de la alergia respiratoria, se reserva para los casos en los que el paciente presenta RAV/CA intermitente moderada-severa o RA persistente que precisa tratamiento sintomático mantenido y no acaba de alcanzar el control, asociada o no a AB alérgica leve a moderada; no se puede conseguir la evitación completa del alérgeno; existen efectos secundarios con el uso de medicamentos; el paciente refiere importante afectación de su calidad de vida por la alergia respiratoria o, finalmente, es incapaz de cumplir el régimen de tratamiento<sup>12</sup>. Por el contrario, existen algunas contraindicaciones para utilizar ITA, especialmente vinculadas a la contraindicación para el uso de adrenalina y procesos en los que la inmunidad puede estar afectada como algunas enfermedades infecciosas y crónicas autoinmunes. Se recogen en la Tabla 2.

Existen dos tipos de ITA según la vía por la que se administra: subcutánea (ITSC) o sublingual (ITSL). Aunque existe suficiente evidencia sobre la efectividad de ambas al compararse respectivamente con placebo, existen pocos estudios que las comparen directamente y, en general, han sido estudios abiertos y con pocos pacientes<sup>13</sup>. Ambas

**Tabla 1.** Principales indicaciones de la Inmunoterapia específica

1. Alergia respiratoria:
  - Rinitis alérgica asociada o no a conjuntivitis y/o asma alérgica leve a moderada
  - Síntomas vinculados a uno o pocos alérgenos
  - Pacientes con síntomas prolongados y repetidos con la exposición alérgica (pólenes, ácaros, hongos, epitelios de perro, gato y caballo así como algunas harinas en pacientes con alergia respiratoria de origen laboral).
  - Pacientes con control insuficiente con antihistamínicos y glucocorticoides a dosis bajas/moderadas.
2. Dermatitis atópica:
  - Pacientes sensibilizados a ácaros (basado en muy pocos estudios).
  - En pacientes sensibilizados a pólenes o a otros aeroalérgenos todavía no está demostrado.
3. Alergia a alimentos:
  - La ITSC ha presentado reacciones adversas inaceptables para el tratamiento de la alergia alimentaria.
  - La ITSL con alimentos (leche, huevo, cacahuete, melocotón y avellana) aportan resultados prometedores, si bien antes de aplicarlos a la práctica clínica habitual será necesario definir claramente algunos parámetros como la dosis óptima de mantenimiento, la duración del tratamiento o el grado de protección tras su retirada.
4. Alergia a himenópteros:
  - La ITE con veneno de avispa y de abeja en niños y adultos con reacciones sistémicas tras picadura en las que se demuestra un mecanismo IgE.
  - No está indicada en reacciones locales, aunque sean intensas, ni en reacciones no-mediadas por IgE.

vías presentan mecanismos de acción comunes, mediante cambios a nivel de la inmunidad celular con potenciación de la expresión de células T reguladoras y reducción de linfocitos Th2 (característicos de la enfermedad alérgica mediada por la IgE), una disminución de su producción de interleucinas (IL-4, IL-5 e IL-13), así como se produciría un bloqueo de la respuesta ante la exposición alérgica, posiblemente a través del aumento de la IgG<sub>4</sub><sup>14</sup>. Sus indicaciones son similares pero, puesto que la ITSL presenta muy buen perfil de seguridad, se ha utili-

**Tabla 2.** Principales contraindicaciones para el uso de inmunoterapia con alérgenos

- Tratamiento con beta-bloqueantes.
- Contraindicación de adrenalina: Hipertiroidismo, HTA, Cardiopatía isquémica.
- Enfermedades concomitantes con base inmunopatológica: auto-inmunes, tumorales, linfoproliferativas, infecciosas, etc.
- Asma no controlada.
- Escasa colaboración del paciente: Desórdenes psiquiátricos, mal cumplimiento, etc.

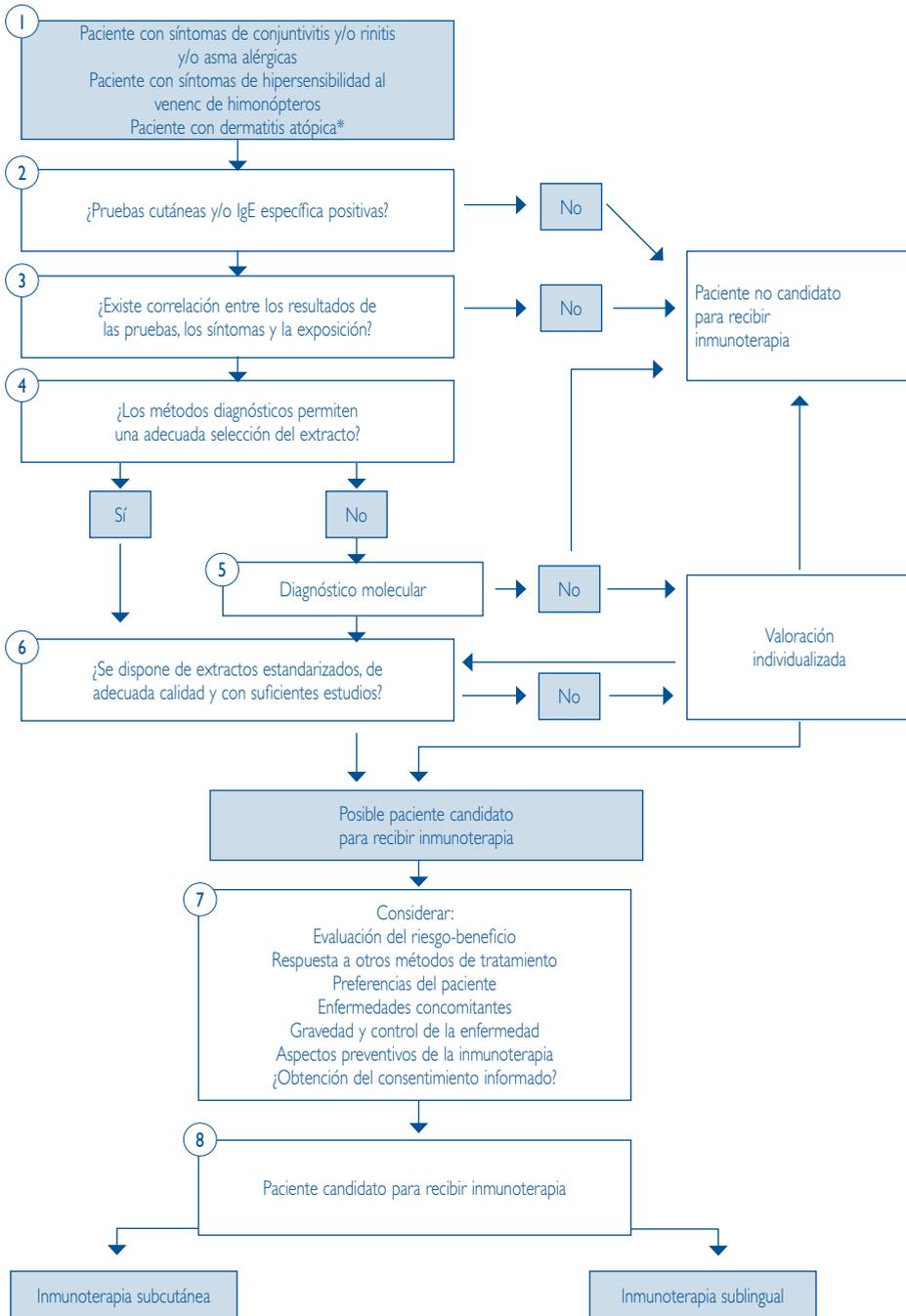
El embarazo impide comenzar con la vacuna pero si se ha alcanzado el mantenimiento y está siendo bien tolerada, no es necesario retirar el tratamiento.

zado más frecuentemente en la población pediátrica, ya que, además, los niños suelen rechazar las inyecciones<sup>15</sup>. Dicho perfil de seguridad permite además, administrar la ITSL en el domicilio del paciente y no en un centro médico. Con la ITSC, la pauta de inicio convencional se realiza con incrementos de dosis semanalmente, en un periodo amplio desde 4 semanas hasta dos meses. Hoy se manejan pautas de inicio más rápido, agrupando dosis en un mismo día (pautas agrupadas o *cluster*), reduciendo estos periodos de inicio a un intervalo de 1 a 4 semanas, para luego continuar con la pauta de continuación mensual, acortando notablemente el periodo de inicio, sin aumento de las reacciones adversas y mejorando la comodidad del paciente<sup>16</sup>. Incluso con extractos depigmentados y polimerizados con glutaraldehído, se alcanza la dosis de mantenimiento mensual en un solo día. Por el contrario, implican acudir al centro hospitalario y ser siempre supervisadas por el alergólogo.

## EFICACIA DE LA INMUNOTERAPIA

La eficacia global de la ITA es apoyada extensamente en la bibliografía. Dada la heterogeneidad de los estudios, se tiende a separar los mismos por alérgenos y vía de administración. Existen ciertas variables importantes que se deben tener en cuenta, como son el uso de un único o de múltiples alérgenos y si la dosis empleada está en el rango de dosis efectivas. Por patologías, la ITA ha demostrado niveles distintos de eficacia:

Figura 1. Algoritmo de selección del paciente candidato a ITE propuesto por el grupo Quashar



En pacientes con **RA**, ambas vías de administración han demostrado su eficacia en comparación con el placebo en la reducción de los síntomas y en el consumo de medicación, en niños y adultos. En 2007, un metanálisis realizado por Calderón et al, en el que se incluyeron sólo adultos en tratamiento con ITSC (n=281), demostró una diferencia significativa en la eficacia en el control de síntomas y uso de medicación frente al placebo<sup>17</sup>. En 2010, se valoró el uso de ITSL en 60 estudios de estas características, incluyendo adultos y niños (n=4589), demostrándose reducción significativa de los síntomas y uso de medicación ( $p < 0,00001$ )<sup>18</sup>. Ambas vías previenen la progresión de RA a asma y el desarrollo de nuevas sensibilizaciones en sujetos sensibilizados a un único alérgeno<sup>1,5</sup>.

En el **asma alérgica**, el uso de ITA es más controvertido, por el riesgo de presentar reacciones adversas, la falta de comprobación científica sobre su eficacia clínica o la escasez de estudios comparativos con fármacos. Existen múltiples estudios sobre la eficacia de la ITA en pacientes con RA que asocian asma, pero hay pocos ensayos clínicos que evalúen la su eficacia en pacientes con asma sin rinitis. Por lo tanto, las guías oficiales no ofrecen recomendaciones claras a este respecto<sup>4</sup>. En los últimos años, se han publicado diferentes estudios que demuestran eficacia de la ITA en pacientes asmáticos y alérgicos a pólenes de gramíneas, ácaros del polvo, látex, epitelios y hongos. Una revisión sistemática, que incluye 88 ensayos clínicos con ITSC, 70 de ellos doble ciego y controlados con placebo, concluye con la evidencia de su eficacia en asma, especialmente con extractos de un solo alérgeno<sup>19</sup>. Con ITSL existen 2 metanálisis que valoran su eficacia en asma. El primero incluye 25 ensayos clínicos aleatorizados, doble-ciego con 1706 pacientes de todas las edades y muestra un efecto beneficioso de la ITSL para el tratamiento del asma alérgica<sup>20</sup>. El segundo, limitado a enfermos pediátricos (9 estudios, 411 pacientes) muestra que se reduce la puntuación de síntomas y el uso de medicación de rescate<sup>21</sup>. Recientemente, se han revisado 16 ensayos clínicos aleatorizados, doble-ciego y controlados con placebo (794 pacientes), demostrando que la ITSL es segura y eficaz en la reducción de los síntomas y el uso de medicación para el asma alérgica, especialmente en los pacientes alérgicos a ácaros<sup>22</sup>.

Finalmente, una revisión exhaustiva y reciente sobre la ITA en el asma, muestra que ambas vías pueden usarse en asma cuando se presenta con rinitis y el alérgeno relevante es el responsable de la clínica, aunque no lo es en el asma no controlada, asma grave, ni cuando el asma no está asociada a rinitis<sup>23</sup>.

En **alergia a alimentos**, la ITSC se ha estudiado en la alergia al cacahuete, con reacciones sistémicas que hizo abandonar esta vía<sup>24</sup>. Con ITSL, se ha demostrado eficacia y buena tolerancia con extractos de avellana, cacahuete, polen de abedul en el síndrome manzana-abeldul, melocotón, kiwi y leche<sup>25</sup>.

En **dermatitis atópica** se ha estudiado la eficacia de la ITSL con un extracto estandarizado de ácaros en niños con dermatitis atópica leve a moderada, pero su beneficio fue variable en la forma grave<sup>26</sup>.

En **alergia al látex**, la ITSL es eficaz, con mejor tolerancia que con ITSC, si bien el tamaño muestral es pequeño para obtener conclusiones definitivas<sup>27</sup>.

## SEGURIDAD DE LA INMUNOTERAPIA

Las reacciones adversas inducidas por ITSC pueden ser locales o sistémicas. La gravedad de estas abarca desde síntomas leves a reacciones anafilácticas, excepcionalmente mortales<sup>5</sup>. Sin embargo, a pesar de la extendida creencia de que las reacciones sistémicas con ITSC son frecuentes, en realidad son raras y, muchas veces evitables si se siguen protocolos definidos de actuación previa a su administración. En un estudio de 3 años de duración, entre 2007 y 2009, que incluyó aproximadamente 8 millones de dosis por año, la tasa de reacciones sistémicas fue de 0,1 %, sin ninguna reacción mortal<sup>28</sup>. La mayoría de ellas (86%), tuvieron lugar en los primeros 30 minutos después de la administración. Por ello, las guías recomiendan que los pacientes reciban la ITSC en un centro médico supervisado y permanezcan en observación 30 minutos tras la inyección<sup>5</sup>. Los principales factores de riesgo para desarrollar reacciones severas por ITSC se detallan en la Tabla 3<sup>12</sup>.

**Tabla 3.** Principales factores de riesgo para desarrollar una reacción sistémica con ITSC

- Presencia de asma y mal control de la misma.
- Antecedentes de reacciones sistémicas previas con ITSC.
- Retardo en la administración o no uso de adrenalina en el tratamiento de reacciones anafilácticas.
- Selección inapropiada de candidatos para inmunoterapia.
- Errores en las dosis.
- Cambio de lotes de alérgenos: reacciones con la primera dosis de un nuevo vial.
- Falta de equipos de reanimación.
- Comenzar un régimen de inmunoterapia con una alta exposición a alérgenos ambientales concomitantes, por ejemplo, durante la temporada de polen.
- Grandes reacciones locales pueden estar asociadas con un mayor riesgo, pero se necesitan más estudios prospectivos para valorar su papel predictor en las reacciones sistémicas.
- La triptasa basal puede ser útil para la predicción de las reacciones sistémicas de la ITSC con veneno de himenópteros.

La ITSL se tolera bien en niños y adultos, siendo las reacciones locales como el prurito o el edema de labios los efectos adversos más frecuentes, hasta en más del 40% de los pacientes<sup>29</sup>. Estos síntomas se desarrollan rápidamente después de la toma y duran pocos minutos. Además, se estabilizan tras 1 o 2 semanas de tratamiento continuado. Por ello, pocas veces obligan a interrumpir el tratamiento. También se han descrito náuseas, dolor abdominal, rinitis, conjuntivitis y tos. Las reacciones sistémicas son muy raras (urticaria, angioedema y asma) y no se han publicado muertes por su administración, y sí pocos casos de reacciones anafilácticas, 5 de ellas en pacientes asmáticos<sup>30</sup>. Se desconocen factores predictivos, pero son más frecuentes en pacientes con alergias graves en temporada de polen, y con reacciones sistémicas previas<sup>12</sup>.

## CONCLUSIONES

La ITE es hoy un tratamiento eficaz para la alergia respiratoria, la alergia a venenos de himenópteros y algunos pacientes con alergia a alimentos. La aplicación del método científico a esta terapia, destaca sus fortalezas y también algunas carencias, derivando en el diseño de

nuevos estudios de eficacia y seguridad. Junto a la eficacia clínica, puede jugar un papel relevante en prevención, evitando nuevas sensibilizaciones y el desarrollo de asma en pacientes con rinitis, aspecto particularmente interesante en población pediátrica con enfermedad alérgica respiratoria.

A diferencia del tratamiento sintomático, la ITA trata la causa de la enfermedad, lo cual hace que ambas formas de tratamiento no sean excluyentes entre sí, y sí se complementen. Además, un diagnóstico especializado más preciso, extractos bien estandarizados y de mayor calidad, pautas de inicio corto, vía subcutánea y sublingual que facilitan una prescripción más individualizada y la seguridad de ambas vías, particularmente de la ITSL, permiten afirmar que la ITA es una opción terapéutica muy útil para pacientes con alergia respiratoria.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Morjaria JB, Caruso M, Rosalia E, Russo C, Polosa R. Preventing progression of allergic rhinitis to asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014;14:412.
2. Izquierdo-Domínguez A, Valero AL, Mullol J. Comparative analysis of allergic rhinitis in children and adults. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013;13:142-51.
3. Navarro A, Colas C, Anton E, Conde J, Dávila I, Dordal MT, et al. Rhinoconjunctivitis Committee of the SEAIC. Epidemiology of allergic rhinitis in allergy consultations in Spain: Alergologica- 2005. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2009;19 Suppl 2: S7-13.
4. Executive Committee GEMA 2009. GEMA 2009. Guía española para el manejo del asma. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010;20 Suppl 1: S1-59.
5. Burks AW, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M, et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/ European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus Report. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:1288-96.

6. Eifan AO, Shamji MH, Durham SR. Long-term clinical and immunological effects of allergen immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11:586-93.
7. Cox L, Calderon M, Pfaar O. Subcutaneous allergen immunotherapy for allergic disease: examining efficacy, safety and cost-effectiveness of current and novel formulations. *Immunotherapy*. 2012;4:601-16.
8. Fiocchi A, Fox AT. Preventing progression of allergic rhinitis; the role of specific immunotherapy. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2011;96:91-100.
9. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet*. 1911;177:1572-3.
10. Dávila I, Navarro A, Domínguez-Ortega J, Alonso A, Antolín-Amérigo D, Diéguez MC, et al. Grupo QUASAR (QUality in the Administration of SLIT in Allergic Rhinitis). SLIT: indications, follow-up, and management. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014; 24 Suppl 1:1-35.
11. Georgy MS, Saltoun CA. Allergen immunotherapy: Definition, indication, and reactions. *Allergy Asthma Proc*. 2012;33 Suppl 1:S9-11.
12. Cappella A, Durham SR. Allergen immunotherapy for allergic respiratory diseases. *Hum Vaccin Immunother*. 2012;8:1499-512.
13. Dretzke J, Meadows A, Novielli N, Huissoon A, Fry-Smith A, Meads A. Subcutaneous and sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: A systematic review and indirect comparison. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:1361-6.
14. Moingeon P. Update on immune mechanisms associated with sublingual immunotherapy: practical implications for the clinician. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1:228-41.
15. Canonica GW, Bousquet J, Casale T, Lockey RF, Baena-Cagnani CE, Pawankar R, et al. Sublingual immunotherapy: world allergy organization position paper 2009. *Allergy*. 2009;64 Suppl 91:S1-59.
16. Tabar I, Echechipia S, García BE, Olaguibel JM, Lizaso MT, Gómez B, et al. Double-blind comparative study of cluster and conventional immunotherapy schedules with *Dermatophagoides pteronyssinus*. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:109-18.
17. Calderón MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD001936. DOI: 10.1002/14651858.CD001936.pub2.
18. Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 12. Art. No.: CD002893. DOI: 10.1002/14651858.CD002893.pub2.
19. Erekosima N, Suárez-Cuervo C, Ramamathan M, Kim JM, Chedarullai Y, Segal JB, et al. Effectiveness of subcutaneous immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *Laryngoscope*. 2014;124:616-27.
20. Calamita Z, Saconato H, BronharaPela A, Atallah AN. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: Systematic review of randomized clinical trials. *Allergy*. 2006;61:1162-72.
21. Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, Tarantini F, Canonica GW. Meta-analysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest*. 2008;133:599-609.
22. Tao L, Shi B, Shi G, Wan H. Efficacy of sublingual immunotherapy for allergic asthma: retrospective meta-analysis of randomized, double-blind and placebo-controlled trials. *Clin Respir J*. 2014;8:192-205.

23. Passalacqua G. Specific immunotherapy in asthma: a comprehensive review. *J Asthma*. 2014;51:29-33.
24. Nelson HS, Lahr J, Rule R, Bock A, Leung D. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99:744-51.
25. Tang ML, Martino DJ. Oral immunotherapy and tolerance induction in childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24:512-20.
26. Pajno GB, Caminiti L, Vita D, Barberio G, Salzano G, Lombardo F, et al. Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:164-70.
27. Patriarca G, Nucera E, Buonomo A, Roncallo C, De Pasquale T, Pollastrini E, et al. New insights on latex allergy diagnosis and treatment. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2002;12:169-76.
28. Epstein TG, Liss GM, Murphy-Berendts K, Bernstein DI. Immediate and delayed-onset systemic reactions after subcutaneous immunotherapy injections: ACAAI/AAAAI surveillance study of subcutaneous immunotherapy: year 2. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;107:426-31.
29. Calderon MA, Cox LS. Monoallergen sublingual immunotherapy versus multiallergen subcutaneous immunotherapy for allergic respiratory diseases: a debate during the AAAAI 2013 Annual Meeting in San Antonio, Texas. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2:136-43.
30. Calderon MA, Simons FE, Malling HJ, Lockey RF, Moingeon P, Demoly P. Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile. *Allergy*. 2012;67:302-11.