

## [Fundamentaciones científicas de la inmunoterapia específica a alérgenos para las enfermedades alérgicas](#)

Posted: 14 Apr 2015 08:38 PM PDT

Las alergias están entre las enfermedades más comunes en todo el mundo, con aumento de la prevalencia de la enfermedad y aumento de las tasas de sensibilizaciones a alérgenos. Los síntomas de trastornos alérgicos afectan las vías respiratorias superiores e inferiores así como los ojos, la piel, los órganos gastrointestinales, y la totalidad del cuerpo en el caso de la anafilaxia. Los alérgenos estacionales y perennes se comprenden principalmente de proteínas que pueden ser inhaladas, ingeridas o tomadas por muchas otras rutas e inducir un proceso inflamatorio local o sistémico mediado por la IgE. Las terapias comunes tienen como objetivo los síntomas derivados de la inflamación con el uso de antihistamínicos, corticosteroides tópicos y sistémicos, estabilizadores de los mastocitos, antagonistas de los leucotrienos, agonistas  $\beta$ -adrenérgicos, y anticuerpos monoclonales anti-IgE. Actualmente, sólo la inmunoterapia específica a alérgenos (AIT) proporciona un efecto de modificación de la enfermedad que conduce a la cura en pacientes selectos y demostró ser efectiva por más de 100 años. A pesar de que se está muy lejos de la comprensión completa de las causas de la enfermedad alérgica, así como el modo exacto de acción de la AIT, la comunidad científica mundial quiere entender los mecanismos de tolerancia inmunológica en los campos de la alergia, la autoinmunidad, y el trasplante de órganos. Los mecanismos de acción de la AIT se aclararon cada vez más en los últimos años.

La tolerancia inmune puede describirse como la adaptación del sistema inmune a los antígenos o los alérgenos externos. El objetivo final para la terapia de enfermedades inmunológicas y condiciones tales como la alergia, la autoinmunidad, y el trasplante de órganos debe ser la inducción a la tolerancia inmunológica, un cambio en la respuesta inmune a antígenos específicos de modo que la interrupción de la terapia resulte en la continuación de los beneficios terapéuticos de larga duración. Esto es, por lo tanto, una respuesta inmune activa a un epítipo particular que conduce a una tolerancia clínica a los alérgenos. Los modelos de tolerancia inmune en ratones se estudiaron bien, y la evidencia se obtuvo en modelos de transferencia adaptativa sobre el papel de las células T reguladoras (Tregs) en la tolerancia alérgica en ratones. La evidencia directa al

nivel de estos estudios, por obvias razones, es más difícil de obtener de estudios de inmunología en humanos.

Tres niveles de evidencia demuestran este concepto en los seres humanos. En el primer nivel, la relación de no reactividad clínica a los alérgenos (tolerancia alérgica) y la tolerancia inmune podría observarse en dos tipos de análisis directos de tejido en los seres humanos. Uno fue la investigación de las respuestas de fase tardía de la piel, y el segundo fue la investigación de muestras de biopsia de mucosa nasal en la rinitis alérgica. Los datos mostraron una disminución en las células T ayudadoras 2 (Th2) y los eosinófilos en ambos casos por la AIT y un incremento paralelo en las Tregs y sus citocinas en estos tejidos. Los mismos datos se encontraron en la inmunoterapia de péptidos para epítomos de las células T. Además, la tolerancia a los alérgenos en los apicultores se asoció con mecanismos similares y la disminución de las respuestas de fase tardía de la piel. El segundo nivel de evidencia proviene de un análisis directo de células humanas de sangre periférica sin ningún cultivo adicional. Este nivel se obtuvo para los mecanismos de tolerancia alérgica en apicultores saludables, que se expusieron a una dosis alta de alérgenos del veneno, y durante la AIT. Se analizaron las células T específicas al antígeno CD4+ positivas al alérgeno tetramero o se purificaron las células secretoras de citocinas en estos estudios, y los datos demostraron que los niveles de Tregs específicas a alérgenos se incrementaron en estos modelos clínicos de tolerancia alérgica. El tercer nivel de evidencia se obtuvo a partir de cultivos celulares. Tanto en extractos de alérgenos e inmunoterapias con péptidos, se mostró tolerancia de las células T periféricas con el desarrollo de disminución de la reactividad de las células T a alérgenos enteros y sus péptidos de epítomos de células T.

#### Mecanismos inmunes de la inflamación alérgica

La profunda comprensión de la inflamación alérgica es un requisito previo para encontrar una terapia bien dirigida. En los primeros días, hace aproximadamente 30 años, se creía que la inflamación alérgica era causada únicamente por un desequilibrio entre los subtipos Th efectoras, con el dominio de Th2 sobre Th1. Múltiples mecanismos que involucran todo el sistema inmune y las repuestas de las células residentes de los tejidos se entendieron de forma lenta en las últimas décadas. En la fase de sensibilización, los alérgenos se presentan a las células T inocentes por las células dendríticas (DCs), y ocurren un cambio a Th2 y la expansión clonal de células T específicas a alérgenos.

Según el microambiente y la naturaleza del alérgeno, se desarrolla ya sea la tolerancia inmune o la sensibilización de IgE. Las células dendríticas expresan una variedad de receptores tipo Toll (TLRs), receptores de lectina tipo C, o receptores basurero (scavenger) que se activan por moléculas del microambiente alrededor de los alérgenos y pueden contribuir a sensibilización alérgica. En la fase

temprana, a partir del reconocimiento de un antígeno, las células dendríticas migran a los tejidos linfoides y activan la maduración y la diferenciación de las células T por la presentación de antígenos y la liberación de citocinas. En la exposición de las vías aéreas, la sensibilización primaria se produce principalmente a lo largo del anillo de Waldeyer, mientras que la expansión más tardía de las células B después de la reexposición se lleva a cabo en los ganglios linfáticos que drenan las vías respiratorias superiores e inferiores. Actualmente, la evidencia muestra que las células plasmáticas productoras de IgE también se localizan en la médula ósea. Se sugirió que estas células son la razón de la IgE de memoria a largo plazo para explicar por qué es difícil la inversión de la producción de IgE en un corto plazo. Por medio del poco entendimiento de estos mecanismos en los seres humanos, las células T inocentes se transforman en células Th2 en presencia de la linfopoyetina tímica estromal, la IL-4, la IL-25 y la IL-33. Las células Th2 conducen a las células B inocentes al cambio de clase subyacente de inmunoglobulina a IgE y a la expansión de células B que producen IgE específica a alérgenos y células plasmáticas. Los anticuerpos IgE específicos ocupan sus receptores específicos (FcεR1) sobre las células cebadas y los basófilos, lo que concluye la fase de sensibilización (Fig. 1). Tras la reexposición al mismo alérgeno, la IgE en la superficie de los mastocitos y los basófilos hace un puente cruzado, lo que conduce a la degranulación de las células y luego a la liberación de aminas vasoactivas, tales como histamina, mediadores lipídicos y citocinas, que son responsables de la reacción de hipersensibilidad tipo 1. La atracción de otras células efectoras, en especial eosinófilos y más células Th2, a los tejidos alérgicos agrava estos efectos y promueve más inflamación en los tejidos como se observa en la reacción de fase tardía.

Mecanismos de tolerancia inmunológica a alérgenos y la AIT: El papel de las células dendríticas, las células T y B en la AIT y la exposición a dosis altas de alérgenos

Hoy en día, el desarrollo de la alergia se ve como la pérdida de la tolerancia inmune periférica a los alérgenos, mientras que la AIT está implicada en los mecanismos que restauran la tolerancia inmunológica a los alérgenos. La IgE se produce pero ya no es la causa de enfermedades. Sin embargo, la relación IgE-IgG4 muestra un cambio significativo debido al aumento precoz de los niveles de IgG4 específica a alérgenos. La AIT induce una gran cantidad de cambios en los procesos de regulación inmune específica a alérgenos, y varias citocinas y subtipos de células desempeñan un papel central (Fig. 2, Tabla 1). Las células Tregs y las células B reguladoras (Bregs) son la clave en este contexto. Existen dos amplias poblaciones de células T reguladoras: naturales e inducidas. También se demostró que múltiples factores supresores desempeñan un papel. Las citocinas supresoras, tales como la IL-10 y el factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ); las

moléculas de superficie celular, tales como el antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos y el ligando de muerte programada; y los receptores que activan la adenilciclase, como el receptor de histamina tipo 2, se propusieron en varios estudios en humanos. Muchos de los efectos de las células Tregs se mostraron que dependen de la producción de IL-10 y TGF- $\beta$ , con varios hallazgos clínicamente relevantes. Por ejemplo, la disminución de las células Tregs que producen IL-10 específicas a alérgenos se encontró en pacientes con rinitis alérgica. Un aumento en la producción de IL-10 por las células T durante la AIT se demostró, y la IL-10 sostiene la propensión a suprimir a las células presentadoras de antígeno e inhibe la expresión de diversas citocinas proinflamatorias.

En adición a las células Tregs, en la ATI se observó un aumento significativo en la frecuencia de Bregs productoras de IL-10 (también llamadas células Br1) específicas para el alérgeno del veneno de abeja fosfolipasa A2 (PLA). Las células Br1 productoras de IL-10 incrementan de forma específica la producción de IgG4, y estas células pueden desempeñar un papel en la tolerancia periférica. La frecuencia de células Br1 específicas a PLA en pacientes que reciben AIT alcanza un nivel comparable al observado en apicultores saludables altamente expuestos. Al mismo tiempo, se observó una fuerte disminución en la proporción de anticuerpos circulantes IgE específicos para PLA e IgE-IgG4. Las células Br1 podrían suprimir de forma potente la proliferación de células T CD4+ específicas a antígenos y de forma específica favorecer la producción de IgG4. Así, las células Br1 pueden desempeñar un papel en la inducción de la tolerancia periférica por medio de la producción de IL-10, así como de la producción de IgG4. Además del papel directo de las células Br1, la IL-10 derivada de células Tregs estimula a las células B a someterse al cambio de clase hacia la producción de anticuerpos anti-IgG4 en la presencia de IL-4, mientras que la IL-4 sola induce la producción de IgE.

La IgG4 no existe en ratones y evolucionó en los primates. Se considera como un anticuerpo tolerogénico. La IgG4 específica a alérgenos compite con la IgE específica a alérgenos con la misma especificidad para la unión de alérgenos, y por lo tanto, previene la liberación de mediadores de los mastocitos y los basófilos con la posible formación adicional de complejos IgE-alérgeno-IgG4 que se fijan a Fc $\epsilon$ RIIb y Fc $\epsilon$ RI, lo que inhibe al receptor de la IgE. Estos efectos los resumieron Wachholz y Durham. Los anticuerpos IgG4 de varias especificidades pueden cambiar su cadena pesada de inmunoglobulina mediante un proceso referido como intercambio de brazo Fab. Este proceso lleva a la formación de anticuerpos IgG4 bioespecíficos monovalentes incapaces de tener reacción cruzada con los alérgenos. Más allá de eso, la IgG4 es incapaz de fijar al complemento y tiene una afinidad limitada para la activación de receptores Fc $\gamma$ . Se sabe que la AIT induce un aumento transitorio en los niveles séricos de IgE en el curso inicial del

tratamiento, a pesar de su eficacia clínica protectora. Por esta razón, la evaluación de los niveles de IgE no ayuda en la medición de la eficacia terapéutica. La relación de los anticuerpos específicos a alérgenos IgE-a-IgG4 y en particular la actividad de bloqueo de IgG4 funcional quizá sean una mejor opción para la vigilancia debido a que la actividad de bloqueo de la IgE de la IgG4 se demostró que correlaciona con el resultado clínico de la AIT. Los efectos de las células Bregs y Tregs se resumen en la figura 3.

El TGF- $\beta$  inhibe la diferenciación de las células B y la producción de inmunoglobulinas, a excepción de la IgA, mientras que promueve la formación de nuevas células Tregs de CD4+CD25-. El principal factor de transcripción de células Th2 GATA3 se suprime por el TGF- $\beta$ . Ambos subconjuntos de Tregs demostraron efectos citolíticos directos sobre otras células T efectoras en un mecanismo dependiente de granzima y perforina. Las Tregs interfieren con la degranulación de los mastocitos por la interacción de OX40-OX40 ligando e inhibe la transmisión de señales de la molécula coestimuladora (CD28) en las células T.

Cómo la tolerancia inmunológica a alérgenos se rompe donde los pacientes quizá desarrollan alergias después de una cierta edad es una pregunta desde hace tiempo. La pérdida de la tolerancia inmunológica no simplemente incluye la formación de IgE, más bien, se debe ver como una incapacidad del sistema inmune para suprimir una respuesta exagerada mediada por IgE. La formación de la IgE sin síntomas clínicos puede indicar sensibilización pero no el desarrollo de enfermedad alérgica relevante. La tolerancia de las células T a alérgenos desarrollada por la AIT puede revertirse por la estimulación con ciertas citocinas, como la IL-1, la IL-2, la IL-6, y la IL-15. Además, la demostración reciente del rol de TLR 4 y TLR 8, pero no de TLR 7 y TLR 9, la estimulación en la ruptura de la tolerancia a alérgenos apoya la contribución de las DC mieloides en la disrupción y las DC plasmocitoides en la inducción a la tolerancia a los alérgenos. Esto está en línea con los hallazgos que apoyan los roles importantes de las DC plasmocitoides en la inducción y el mantenimiento de la tolerancia periférica a los alérgenos de alimentos e inhalables en las amígdalas humanas. Las amígdalas se propusieron de forma reciente como el órgano linfático blanco de la inmunoterapia sublingual (ITSL), con la demostración de porcentajes altos de células Tregs específicas a alérgenos y la generación in vivo de Tregs FoxP3+. Cabe señalar que incluso después de la amigdalectomía palatina, la amígdala lingual, que contiene demasiadas Tregs específicas a alérgenos y DC plasmocitoides, permanecerá como un órgano linfático activo de forma inmunológica.

La AIT también interfiere con el sistema inmune innato. La producción de monocitos por la IL-12 podría restaurarse a números comparables con los de individuos sanos después de la inmunoterapia rápida en pacientes con alergias al gato y al abedul. Como un mecanismo adicional de acción de la AIT, la producción

de citocinas y la proliferación de células T se controlan por el complejo de células T/inmunoglobulina transmembrana y mucina (TIM)-1, que actúa como una señal coestimuladora. Las células Th2 en individuos con alergia expresan TIM-1, y los polimorfismos se conocen en las enfermedades atópicas, mientras que la interacción de TIM-1 con el ligando natural TIM-4 se suprime después de la AIT. Por otro parte, la disminución de la expresión de las moléculas coestimuladoras CD80/CD86 sobre las células presentadoras de antígenos se observó durante la SLIT. Por otra parte, un aumento en la expresión de las defensinas  $\beta$  humanas se vio después de la AIT en pacientes con alergias estacionales.

Una respuesta inmune normal a la exposición a dosis altas de alérgenos se considera un modelo eficiente para estudiar los mecanismos de la tolerancia inmune a los alérgenos. Tras múltiples picaduras de abejas durante la temporada apícola, las células T específicas disminuyen su producción de citocinas y proliferan menos, mientras que la relación de la IgE a IgG4 en la circulación es 1000 veces mayor en los individuos con alergia a las abejas en comparación con los apicultores. Similar a los hallazgos de los apicultores, se observaron niveles elevados de IgG4 específica ligada a la producción de IL-10 en niños expuestos a dosis altas de alérgeno de gato.

#### AIT en entornos clínicos

Una AIT exitosa inicia con la correcta identificación de los pacientes que son candidatos adecuados. Las vacunas de inmunoterapia, en general, consisten en una mezcla de componentes alergénicos con una predominancia de alérgenos mayores. El diagnóstico molecular ayuda a identificar individuos que son sensibles a alérgenos menores o a alérgenos con reactividad cruzada y que, por lo tanto, pueden manifestar una respuesta inmunológica diferente y beneficios clínicos de la AIT. Muchos ensayos multicéntricos se publicaron que demuestran que la AIT tiene efectos benéficos que cambian el curso de la enfermedad y restauran la tolerancia clínica específica a alérgenos (Tabla 2). De forma clínica, la AIT afecta todos los síntomas de las enfermedades alérgicas, como la disminución del asma y la rinoconjuntivitis alérgica, e inhibe el desarrollo de nuevas sensibilizaciones a largo plazo.

Varios esquemas están en uso actualmente. De manera convencional, la fase de incremento implica la inyección del alérgeno cada 1 a 2 semanas hasta alcanzar la dosis final por varios meses. Los protocolos más rápidos proporcionan resultados seguros y eficientes, como se observó en regímenes rápidos, ultrarrápidos y de corta duración. El inicio de la ATI puede elegirse intraestacional, preestacional, o coestacional. Dos vías de administración se encuentran principalmente en uso en todo el mundo—la inmunoterapia sublingual (ITSL) y la inmunoterapia subcutánea (SCIT)—y son adecuadas tanto para los pacientes ancianos como los niños. Ambas rutas son eficaces en la reducción de las puntuaciones de los síntomas para

alérgenos estacionales y perennes, aumentan la calidad de vida, y disminuyen la necesidad de otro medicamento. Aunque la SCIT parece ser superior a la ITSL en la inmunoterapia contra el polen de hierba, faltan comparaciones directas de ambos tratamientos. Los grandes metaanálisis demostraron eficacia alta de la SCIT para alergias estacionales y asma, con un perfil favorable de riesgo. La ITSL parece asociarse con menos frecuencia con efectos secundarios en comparación con la SCIT.

La AIT se contraindica en el asma bronquial grave y no controlada; por lo tanto, deben seguirse criterios de inclusión claros antes de iniciar este tipo de tratamiento. Es un requisito previo establecer la terapia pulmonar adecuada y la obtención de un FEV1 >70%. Si esto no se puede alcanzar por el uso de medicamentos estándar para el asma, la suplementación sistémica tal como se describe en la sección siguiente puede disminuir el riesgo de ataques de asma que amenacen la vida provocados por la AIT. Los estudios clínicos con AIT con un énfasis en puntos finales de asma son escasos. En una gran revisión, la eficacia clínica de la AIT se comparó con esteroides tópicos. La evidencia de los efectos benéficos de la AIT para el tratamiento de adultos y niños con rinitis alérgica con o sin asma sugiere que la AIT puede afectar de forma favorable al asma. En los niños, la AIT sublingual se investigó de forma más extensa que la subcutánea. La gravedad y la frecuencia de las exacerbaciones del asma pueden disminuir con una AIT adecuada. La AIT reduce los niveles de parámetros objetivos, tales como el óxido nítrico exhalado, e incrementa el flujo pico espiratorio en pacientes con asma alérgica. Se necesitan ensayos con poder estadístico adecuado para reforzar la evidencia de la eficacia de la AIT en el asma.

Realizar la AIT en niños con rinoconjuntivitis alérgica podría prevenir de manera potencial el desarrollo de asma hasta por 7 años después de la terapia. Se demostró que es efectiva en costo en niños al reducir e incluso ahorrar en otros gastos de medicamentos. Además, la necesidad de esteroides sistémicos se pudo reducir por el uso de SCIT más de 3 años en pacientes con rinitis alérgica. Al mismo tiempo, la calidad de vida puede mejorar de forma significativa en los pacientes con rinitis alérgica con o sin asma, lo que lleva a una reducción de los días tomados por enfermedad de forma anual y, por lo tanto, aliviar la carga financiera de la enfermedad.

La SCIT se considera el estándar entre todas las formas disponibles de AIT porque su eficacia a largo plazo se investigó a fondo. La SLIT, por otro lado, se perfila como la terapia predominante en muchos países. La SLIT requiere dosis de alérgeno mucho más altas en comparación con la SCIT para ejercer efectos similares. Actualmente, la SLIT no se recomienda para el tratamiento de las alergias al veneno ya que siguen sin aparecer estudios adecuados. A pesar del inicio razonablemente rápido de los efectos terapéuticos en la AIT, se requiere de

una terapia a largo plazo para obtener resultados sostenidos. En las alergias al polen, los ácaros del polvo doméstico, y las mascotas, suele ser suficiente una duración de 3 años, mientras que la AIT para el veneno de himenópteros puede requerir periodos de tratamiento más largos.

#### Desarrollos futuros en las vacunas de AIT

La seguridad es un tema muy importante para la mejora de SCIT en particular. Aunque las reacciones locales son evidentes en la SCIT, que van desde prurito en piel hasta la formación de ronchas en aproximadamente 5% a 58%, se encuentran con más frecuencia en la ITSL, donde los síntomas tales como el prurito oral y la tumefacción local están presentes en >80%. Las reacciones anafilácticas sistémicas se encuentran más a menudo en la SCIT, con una en >30,000 inyecciones que conducen a anafilaxia en comparación con sólo una en 100 millones de administraciones que conducen a esta complicación en la ITSL. No hay víctimas mortales reportadas en una revisión sistemática.

La AIT se enfrenta a varios problemas relacionados con la eficacia limitada, los efectos secundarios, la adherencia baja de los pacientes, y los costos altos. La estandarización de los extractos alergénicos puede mejorar las tasas de éxito, lo que permite planes de tratamiento mejor personalizados. Estos enfoques incluyen la producción de híbridos y quimeras de alérgenos recombinantes, el uso de péptidos de epítomos de células T, acoplamiento físico de los alérgenos para modificar la respuesta inmune, modificaciones tales como la fusión con vacunas translocadoras de antígenos y vacuna de hepatitis B antígeno pre S, y anticuerpo monoclonal anti CR1 humano. Además, nuevas vías de administración de vacunas, tales como intra-nodo linfáticos y la epicutánea, representan otros enfoques. La coadministración de anticuerpos anti-IgE, como el omalizumab, puede mejorar la eficacia y disminuir los efectos secundarios.

#### Necesidades de investigación para mejorar la AIT

Aunque ya se realizaron intentos para mejorar la AIT, todavía hay varias cuestiones que tienen que tratarse en estudios futuros. Todos los pasos desde el diagnóstico hasta el seguimiento deben considerarse, comenzando con la selección de pacientes. Hasta el momento, faltan biomarcadores novedosos y definiciones de fenotipos específicos. Las vacunas pueden mejorarse aún más mediante la estandarización de los extractos para mejorar la calidad y definir su potencia de una manera internacionalmente aceptada. La seguridad y la eficiencia económica deben dilucidarse en varios enfoques y regímenes terapéuticos. Los efectos de la AIT en la función de barrera aún no se definen debido a que las uniones estrechas así como otras proteínas funcionales podrían desempeñar un papel importante en todas las enfermedades atópicas. La rinitis alérgica y no alérgica muestran muchas similitudes en sus apariencias clínicas, mientras que existe una enorme brecha en el conocimiento fisiopatológico de la rinitis no alérgica y sus endotipos. De manera

potencial, la AIT y la desensibilización al ácido acetilsalicílico también podrían desempeñar un papel distinto en ciertos fenotipos de la rinitis no alérgica, lo que merece investigación adicional.

Una importante necesidad insatisfecha en la AIT es la identificación y la validación de biomarcadores predictivos de la respuesta clínica. En particular, aún queda por determinar un endotipo respondedor a la AIT del asma, la rinitis alérgica y la dermatitis atópica con sus biomarcadores. Los ensayos clínicos, de manera comprensible, seleccionaron los pacientes con sensibilizaciones alérgicas a antígenos particulares sin intentos adicionales para discernir a los buenos de los malos respondedores. Ahora se cree que algunos ensayos clínicos grandes pueden haber sido relativamente poco exitosos debido a que se realizaron sin tratar de clasificar a los pacientes con AIT dentro de subgrupos preidentificados como respondedores a la AIT. Parece esencial seleccionar los casos que responden a la AIT del gran grupo de pacientes con asma, rinitis alérgica e incluso dermatitis atópica. La definición de un endotipo de las enfermedades alérgicas que responde a la AIT y el descubrimiento de biomarcadores relevantes se necesitan con urgencia para la selección de pacientes y tal vez para la selección del tipo de vacunas o la vía de aplicación. El criterio para endotipificar más probablemente incluirá las características clínicas junto con los marcadores moleculares.

#### Conclusiones

La AIT ofrece la oportunidad de curar la enfermedad de rápida propagación en todos los continentes mientras que previene la formación de nuevas alergias. Existe evidencia abundante sobre la seguridad clínica y la eficacia de la AIT y sus mecanismos de acción. Las células Tregs y Bregs parecen ser los elementos clave en la restauración de la tolerancia inmunológica en individuos tratados con AIT al producir citocinas tales como la IL-10 y el TGF- $\beta$ . La inclinación de la producción única de IgE específica a alérgenos hacia los anticuerpos IgG4 no inflamatorios se considera altamente importante. Hay múltiples oportunidades para mejorar la terapia para que sea más fiable, cómoda, agradable y segura. La selección correcta de la población con buena respuesta con biomarcadores bien definidos permanece como una necesidad en los entornos clínicos.

[Michael B. Soyka, MD, Willem van de Veen, PhD, David Holzmann, MD, Mübeccel Akdis, MD, PhD and Cezmi A. Akdis, MD. Scientific Foundations of Allergen-Specific Immunotherapy for Allergic Disease. Chest. 2014;146\(5\):1347-1357. doi:10.1378/chest.14-0049](#)

Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica CRAIC, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" UANL, Monterrey, México

Dra. med. Sandra Nora González Díaz	Jefe y Profesor
Dr. José Ignacio Canseco Villarreal	Profesor
Dra. Alma Belén Partida Ortega	Residente 1er Año
Dra. Alejandra Macías Weinmann	Profesor