

The clinical practice of allergen immunotherapy in Mexico according to 277 allergists who were surveyed during a three-year AIT course

La práctica clínica de la inmunoterapia con alérgenos en México según 277 alergólogos encuestados durante un curso trianual

Lorena Rangel-Garza,¹ Desirée Larenas-Linnemann,² Noel Rodríguez-Pérez,³ José Antonio Ortega-Martell,⁴ José Joel Oyoqui-Flores⁵

Abstract

Background: There are different guidelines for the diagnosis of allergic diseases and the application of allergen immunotherapy (AIT).

Objective: To describe how Mexican allergists diagnose and treat respiratory and food allergies with AIT.

Methods: 227 allergists who attended an immunotherapy symposium were surveyed; the topics investigated were the daily practices in the diagnosis of respiratory and food allergies, as well as ways to apply AIT.

Results: The surveyed allergists use skin prick tests for the diagnosis of both respiratory and food allergies in 100 % and 87.7 % of their cases respectively; in vitro diagnosis through serum specific IgE in 55.5 % and 63 %, and molecular diagnostics in 14.1% and 13.2 %. For aeroallergens, 81 % prescribe subcutaneous AIT, 77.9 % use liquid sublingual AIT, and 1.8 % prefer SLIT in tablets; however, 45 % indicated that they would use tablets in the future. Regarding food allergens, most respondents did not prescribe AIT; however, 55% of them are interested in oral AIT and 59% of them are interested in sublingual AIT.

Conclusions: Generally, the diagnosis and treatment of allergic diseases are carried out according to international guidelines; besides, the interviewed allergists expressed flexibility to adopt new schemes.

Key words: Allergen immunotherapy; Skin prick tests; Allergen extracts; Subcutaneous immunotherapy; Sublingual immunotherapy; Food allergy

Este artículo debe citarse como: Rangel-Garza L, Larenas-Linnemann D, Rodríguez-Pérez N, Ortega-Martell JA, Oyoqui-Flores JJ. La práctica clínica de la inmunoterapia con alérgenos en México según 277 alergólogos encuestados durante un curso trianual. Rev Alerg Mex. 2020;67(1):1-8

ORCID

Lorena Rangel-Garza, 0000-0001-6510-4722; Desirée Larenas-Linnemann, 0000-0002-5713-5331; Noel Rodríguez-Pérez, 0000-0003-0253-4877; José Antonio Ortega-Martell, 0000-0003-0828-950X; José Joel Oyoqui-Flores, 0000-0003-0215-5893



Resumen

Antecedentes: Existen lineamientos para el diagnóstico de las enfermedades alérgicas y la aplicación de inmunoterapia con alérgenos (ITA).

Objetivo: Describir cómo los alergólogos mexicanos diagnostican y tratan con ITA las alergias alimentaria y respiratoria.

Métodos: Se encuestó a 227 alergólogos que acudieron a un simposio de inmunoterapia; se indagaron prácticas cotidianas en el diagnóstico de las alergias respiratoria y alimentaria, así como en la forma de aplicar la ITA.

Resultados: Los alergólogos utilizan las pruebas cutáneas por punción para el diagnóstico de las alergias respiratorias y alimentarias en 100 y 87.7 % de los casos de una y otra; diagnóstico *in vitro* mediante determinación de IgE alérgeno-específica en 55.5 y 63 %; y diagnóstico molecular por componentes en 14.1 y 13.2 %. Para los aeroalérgenos, 81 % emplea ITA subcutánea; 77.9 %, ITA sublingual líquida; 1.8 %, ITA sublingual en tabletas; 45 % indicó que estaba dispuesto a emplear tabletas en el futuro. Para los alérgenos de alimentos, la mayoría no utilizaba ITA, aunque 55 % se interesa en la ITA oral y 59 %, en la ITA sublingual.

Conclusiones: En términos generales, el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades alérgicas se realizan conforme los lineamientos internacionales, además, los alergólogos encuestados mostraron flexibilidad para adoptar nuevos esquemas.

Palabras clave: Inmunoterapia con alérgenos; Pruebas cutáneas; Extractos alérgicos; Inmunoterapia subcutánea; Inmunoterapia sublingual; Alergia alimentaria

¹Práctica privada, San Luis Potosí, México

²Fundación Clínica y Hospital Médica Sur, Unidad de Investigación, Ciudad de México, México

³Universidad Autónoma de Tamaulipas, Matamoros, Tamaulipas, México

⁴Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Instituto de Ciencias de la Salud, Hidalgo, México

⁵Práctica privada, Michoacán, México

Correspondencia: Désirée Larenas-Linnemann.

marlar1@prodigy.net.mx

Recibido: 2019-07-10

Aceptado: 2020-01-07

DOI: 10.29262/ram.v67i1.644

Abreviaturas y siglas

ITA, inmunoterapia con alérgenos

ITSC, inmunoterapia subcutánea

ITSL, inmunoterapia sublingual

PCID, prueba cutánea intradérmica

PCP, prueba cutánea por punción

Antecedentes

Las enfermedades alérgicas representan un problema de salud mundial ya que pueden aparecer en cualquier grupo etario, afectar la calidad de vida, la productividad, el aprendizaje y el sueño de los pacientes que las padecen. En 1911, Freeman publicó el primer artículo en el que se describió la inoculación profiláctica subcutánea de extractos de pólenes para tratar la fiebre del heno; más tarde Noon haría lo propio.^{1,2} Actualmente, existe la inminente necesidad de seguir con la educación médica continua en torno específicamente del diagnóstico alergológico y la

inmunoterapia con alérgenos (ITA), ya que durante las últimas décadas se ha incrementado la prevalencia de la rinitis alérgica y el asma, lo que posiciona a las enfermedades alérgicas entre las principales enfermedades crónicas, además han surgido nuevos conocimientos y técnicas en el área de las patologías alérgicas, su diagnóstico y la ITA.

En México, la prueba cutánea por punción (PCP) sigue siendo la principal herramienta para el diagnóstico de alergia, mediada por IgE en pacientes con rinitis, asma, dermatitis atópica, alergia a alimentos y

a medicamentos y, en algunos casos, con urticaria; es un recurso poco invasivo, con resultados en 15 a 20 minutos.³ Sin embargo, aunque es una prueba estandarizada, la guía mexicana de 2019 y las guías norteamericanas sugiere que se seleccionen los alérgenos relevantes en cada región de acuerdo con la presencia de alérgenos en el medio ambiente local, la positividad en las pruebas cutáneas realizadas en pacientes locales y su correlación clínica.⁴

En la actualidad, el único tratamiento capaz de modificar la historia natural de la enfermedad alérgica mediada por IgE avalado por la Organización Mundial de la Salud es la inmunoterapia específica con alérgenos (ITA).⁵ En México, hay 1030 alergólogos certificados por el Consejo Nacional de Inmunología Clínica y Alergia; en 1998, Pedroza *et al.* publicaron el primer consenso de inmunoterapia,⁶ el cual se fue actualizando conforme a la evidencia científica y los lineamientos internacionales y nacionales hasta convertirse en una guía en 2011.⁷ Su última actualización fue la renovación de la Guía Mexicana de Inmunoterapia (GUIMIT) en 2019,⁸ la cual se llevó a cabo con base en guías de referencia que evalúan la evidencia con el método GRADE y siguiendo la metodología de transculturización ADAPTE.

Desde que Frankland publicara en 1954 el primer estudio doble ciego controlado con placebo,⁹ se sentaron las bases para la práctica de la inmunoterapia con evidencia científica. A partir de entonces, la ITA ha evolucionado hacia la búsqueda de la mejor dosificación, se han encontrado nuevas vías de administración y se ha mejorado la calidad de los alérgenos para una ITA más eficaz y con menor riesgo de reacciones adversas.¹⁰ En México, en una encuesta nacional realizada en 2008 por Larenas *et al.*, acerca de reacciones adversas relacionadas con inmunoterapia específica subcutánea, 59 % de 421 alergólogos encuestados informó la ocurrencia de reacciones graves relacionadas con la ITA y pruebas cutáneas.¹¹ En 2011, González Díaz *et al.* registraron una reacción sistémica entre cada 193 pacientes con ITA, 58 % la presentaron durante la fase de incremento y 42 %, durante la fase de mantenimiento.¹² Por otro lado, Rodríguez Pérez *et al.*, en series de casos, en 2002 reportaron una frecuencia de reacciones sistémicas por ITA de 0.3 a 0.5 reacciones/inyección y 0.8 a 1.6 reacciones/paciente, respectivamente.¹³

Objetivo

Conocer y describir la forma de trabajo de los alergólogos en México, tanto para hacer diagnóstico como para el tratamiento de alergias alimentaria y respiratoria, para compararla con las recomendaciones internacionales.

Métodos

Durante el Simposio de Inmunoterapia 2017 realizado en la Ciudad de México, se aplicó una encuesta de práctica clínica a los asistentes, todos médicos especialistas en alergia e inmunología clínica. La encuesta constó de dos apartados con preguntas acerca del diagnóstico de alergia mediada por IgE, los extractos alérgenos que los médicos emplean y la práctica de la ITA. La primera sección incluye preguntas cerradas de opción múltiple y la segunda, preguntas abiertas; dicha sección también se subdividió en preguntas acerca de alergia en México y la calidad del simposio y sugerencias para el futuro con la finalidad de actualizar y optimizar los cursos de alta especialidad, información que no se muestra en este artículo.

Los resultados se analizaron mediante estadística descriptiva y los valores se expresaron en porcentajes.

Resultados

Las 14 preguntas de opción múltiple del cuestionario fueron contestadas por 277 asistentes.

Diagnóstico

Todos los asistentes contestaron la pregunta acerca de las pruebas cutáneas que utilizan en el consultorio; la mayoría indicó varias respuestas, lo que refleja los diferentes métodos diagnósticos que emplean.

Respecto a la alergia respiratoria, 100 % de los alergólogos realiza PCP, 60.4 % aplica solamente PCP sin efectuar prueba cutánea intradérmica (PCID), mientras que 39.6 % lleva a cabo PCID en caso de no haber correlación entre el resultado y los datos clínicos. El 55.5 % utiliza cuantificación de IgE específica en suero en sus diferentes modalidades (ImmunoCAP, RAST, etcétera) y 14.5 % emplea prueba de parche.

Respecto a la alergia alimentaria, 87.7 % de los alergólogos realiza PCP, de ellos 75.8 % utiliza este método sin PCID, mientras que 11.9 % efectúa PCID cuando existe discordancia clínica y resul-

tado negativo de la PCP. El 63 % se apoya con la medición de la IgE específica en suero, 26 % lleva a cabo prueba de parche y 4 % utiliza solamente PCID. Varios alergólogos realizan dos o más de estas técnicas.

Cabe mencionar que el diagnóstico molecular ha cobrado relevancia en la práctica clínica: 14 % de los alergólogos encuestados lo utiliza para alergia respiratoria y 11 % para alergia a alimentos.

La figura 1 muestra una comparación de las diferentes técnicas en alergias respiratoria y alimentaria.

Tratamiento

La ruta de administración de la inmunoterapia más utilizada fue la subcutánea (81.9 %), a la que siguió la sublingual líquida (77.9 %) y en tableta (1.7 %); solo 2.2 % optó por otra forma de ITA (figura 2).

Respecto a la ITSC, 87.2 % de los alergólogos indicó emplear los extractos glicerinados acuosos para la ITA y personalizar la preparación en el consultorio. Recientemente han llegado a México extractos de alérgenos modificados y de depósito: 5.7 % de los alergólogos utiliza extractos de depósito, 4.8 %, extractos hipoalergénicos (polimerizados, depigmentados) y 28.6 % indicó que tiene interés en aprender a utilizarlos.

En cuanto a la ITSL, todos los alergólogos que emplean esta vía de administración la preparan en

su consultorio con modalidad líquida y 1.76 % utiliza, además, ITSL en tabletas en algunos pacientes (figura 3).

Alérgenos inhalatorios para empleo en el futuro
Del total de los encuestados, 45.5 % de quienes no utilizan ITSL en tabletas desea hacerlo en el futuro y 38.8 % de quienes administran ITSC emplearían ITSL; 23.3 % de los alergólogos mostró interés en utilizar inmunoterapia intralinfática. Finalmente, 15.4 % señaló que no piensa cambiar la modalidad de presentación que utiliza.

Alérgenos alimentarios, en la actualidad y en perspectiva

Solo 7.9 % de los encuestados utilizaba alguna forma de inmunoterapia con alimentos. De los alergólogos que no lo hacen, 59.9 % mostró interés en aprender ITSL para alergia alimentaria, 55.5 % inmunoterapia oral, 27.3 % ITA epicutánea y 8.3 % señaló no tener interés en ninguna modalidad (figura 4).

Discusión

El método diagnóstico recomendado para la identificación de alergia sigue siendo la prueba cutánea, en la que a través de una escarificación superficial de la piel se introducen pequeñas cantidades de extractos alérgenos en la epidermis.^{8,14} Si el paciente se encuentra sensibilizado a cierto alérgeno,

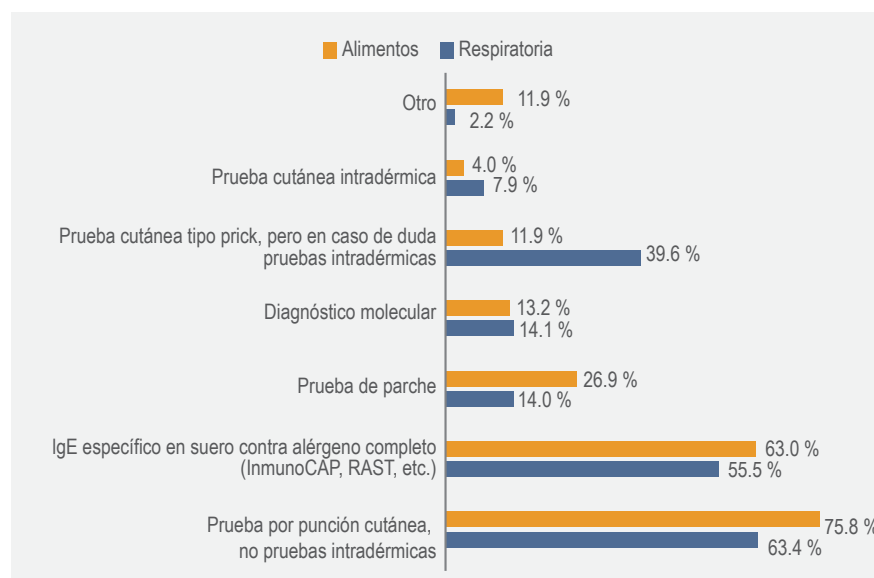


Figura 1. Distribución de los diferentes métodos diagnósticos utilizados en alergias respiratoria y alimentaria. Varios alergólogos usan diferentes técnicas, por lo cual el total suma más de 100 % (n = 227 alergólogos).

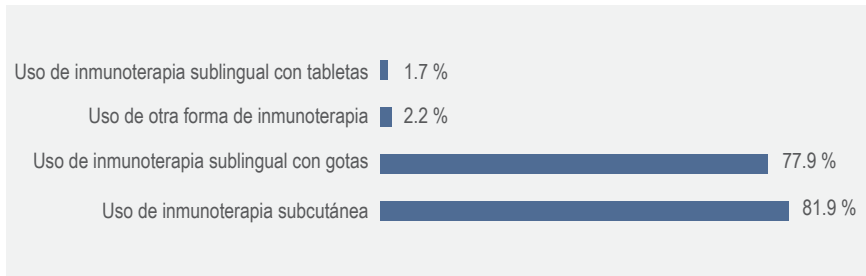


Figura 2. Modalidad de inmunoterapia con alérgenos utilizada para alergia respiratoria. Varios alergólogos usan diferentes técnicas, por lo que el total suma más de 100 % (n = 227 alergólogos).

el puenteo mediante el complejo IgE-alérgeno de receptores de alta afinidad en la superficie de las células cebadas provocará liberación de histamina, dando como resultado una pápula y un área eritematosa en dicha región. Sin embargo, en pacientes en quienes se sospecha alergia, pero con PCP negativa, se puede aplicar una prueba cutánea intradérmica complementaria.^{7,8,15} En nuestra encuesta, 60.4 % de los alergólogos realiza PCP sin PCID. Sin embargo, 7.9 % aplica solo PCID para el diagnóstico de alergia respiratoria y 4 % para alergia a alimentos; ninguna de estas dos prácticas se indica en las directrices nacionales e internacionales, sobre todo por su riesgo elevado de anafilaxia. En este contexto cabe mencionar que en un reporte de casos realizado por Lockey *et al.* se identificaron seis reacciones fatales asociadas a pruebas cutáneas intradérmicas.¹⁶

En relación con las pruebas de parche, las cuales se utilizan para evaluar las reacciones retardadas de hipersensibilidad,¹⁷ 14.5 % de los alergólogos las lleva a cabo, aun cuando en la diferentes guías internacionales y nacionales no las recomiendan para el diagnóstico de alergia respiratoria. La

situación es completamente distinta para alergia a alimentos, en la que sí podría tener lugar; entre los alergólogos mexicanos su uso entre los encuestados fue de 26.9 %. En un metaanálisis, Luo *et al.* encontraron que la sensibilidad de la prueba de parche en esta entidad es de 57.4 % y la especificidad, de 91 %.¹⁸

Desde que el alérgeno principal del polen del abedul, Bet v 1, se clonó por primera vez en 1988,¹⁹ el uso del diagnóstico molecular se instituyó en las enfermedades alérgicas. Cada vez se utiliza con mayor frecuencia: 14.1 y 13.2 % de los encuestados la empleaba para detección de alergia respiratoria y alimentaria, respectivamente. El diagnóstico molecular utiliza componentes alérgicos que permiten la identificación de componentes proteicos relevantes como causa específica de la alergia. Así, se pueden detectar componentes alérgicos con reactividad cruzada que causan una prueba falsa positiva cuando se usan alérgenos completos, ya sea en prueba cutánea o en suero; al eliminarlos de los extractos programados para preparar el vial del paciente es posible una mayor precisión terapéutica.^{20,21}

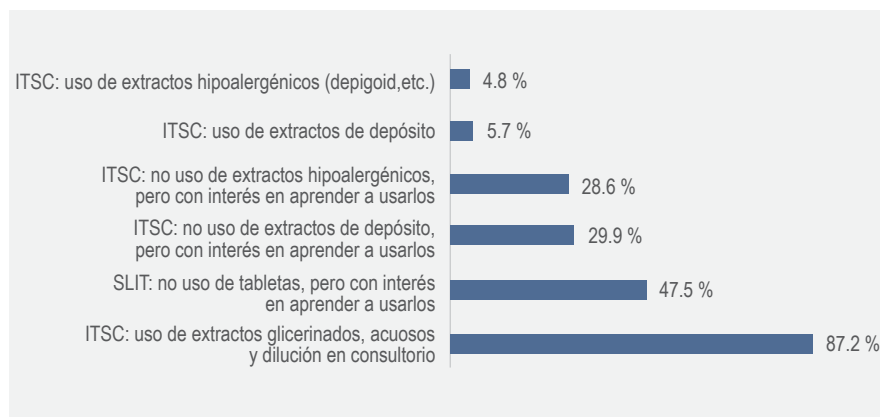


Figura 3. Resultado en relación con el uso del tipo de extractos alérgicos que se emplea para realizar ITSC y ITSL. Varios alergólogos emplean diferentes tipos de extractos, por lo cual el total suma más de 100 %. (n = 227 alergólogos). ITSC = inmunoterapia subcutánea, ITSL = inmunoterapia sublingual.

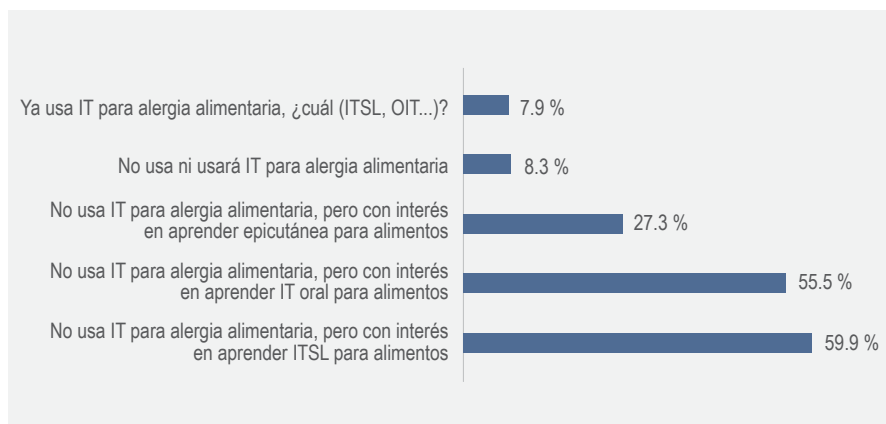


Figura 4. Uso e interés de los encuestados en utilizar inmunoterapia para alergia a alimentos. Se permitió emitir varias respuestas, por lo cual el total suma más de 100 % (n = 227 alergólogos). IT = inmunoterapia, ITSL = inmunoterapia sublingual.

En cuanto a la prescripción y aplicación de la inmunoterapia, la mayoría de los alergólogos mexicanos utilizó la modalidad descrita hace más de 100 años por Noon y Freeman,^{1,2} administrando dosis crecientes de inmunoterapia vía subcutánea.

El uso de la ITSL ha ido en aumento: constituyó poco más de una cuarta parte de los recursos de los que echaron mano los encuestados y es probable que con el tiempo su uso se aproxime al porcentaje de la ITSC, debido a que la ITSL ha demostrado ser segura y eficaz en la reducción de los síntomas y como medicación para el asma alérgica, especialmente en los pacientes alérgicos a ácaros.^{22,23}

Cabe mencionar que existió flexibilidad entre los encuestados para cambiar la modalidad de administración de la ITA que emplean y mostraron interés principalmente por la administración en tabletas, incluso, 23 % refirió considerar la vía intralinfática. Esta ruta es interesante, ya que las células dendríticas foliculares se encuentran en altas concentraciones en los centros germinales de los nódulos linfáticos y tienen una función importante en la captación, almacenamiento y presentación de antígenos durante la selección de linfocitos B de memoria presentes en los folículos de todos los órganos linfoides periféricos que se encuentran en el cuerpo humano.²⁴ En comparación con la ITSC, la inmunoterapia intralinfática mejora la eficiencia de la inmunización al poner en contacto el alérgeno con las células dendríticas foliculares, induciendo respuestas de 10 a 20 veces más elevadas de anticuerpos IgG₂ específicos al alérgeno, con solo 0.1 % de la dosis del alérgeno, además de mejorar la secreción de IL-2, interferón- γ , IL-4 e IL-10.²⁵

La eficacia de la ITA está plenamente documentada en varios metaanálisis, sin embargo, depende de varios factores como el uso de alérgenos estandarizados o no estandarizados de alta calidad, la selección apropiada del paciente y, sobre todo, la aplicación de la dosis terapéutica de cada alérgeno.

La mayoría de los alergólogos mexicanos prescribe y aplica la ITA de acuerdo con la escuela estadounidense, es decir, emplea extractos alérgicos glicerizados o acuosos preparados en las instalaciones del especialista. Las guías nacionales de práctica clínica de inmunoterapia^{7,8} y las estadounidenses establecen directrices específicas, basadas en evidencia científica para homologar la prescripción, dosificación, preparación y aplicación de la ITA en condiciones óptimas con el fin de asegurar su eficacia. La tendencia europea opta por la ITA con productos terminados por vía sublingual en forma de tabletas o líquido, o por vía subcutánea con alérgenos o alérgenos modificados e hipoalérgicos. GUIMIT 2019 incluye ambas prácticas de ITSC según las escuelas europea y estadounidense.

Dado que la incidencia global de la alergia alimentaria está aumentando²⁶ y aunque por muchos años el tratamiento ha sido evitar el alimento implicado, no existen datos suficientes en humanos en cuanto a la dosificación óptima de una proteína alimentaria alérgica para el desarrollo de tolerancia oral de larga duración. La aplicación de inmunoterapia oral para alergia alimentaria ya es habitual en Japón y en algunos países europeos; en América todavía existen controversias respecto a su uso, sin embargo, según los resultados de la encuesta, se empieza a utilizar en nuestro país y más de la mitad

de los encuestados mostró interés en aprender cómo llevarla a cabo.

Este estudio tiene como principal ventaja el número de encuestados, 227 alergólogos en total. A través de esta encuesta se hizo evidente el interés de los médicos alergólogos por seguir actualizándose en los temas relacionados con la ITA, sobre todo en alergia a alimentos e inmunoterapia oral, así como en alergia a medicamentos y desensibilización a los mismos.

Conclusiones

Aunque persiste un porcentaje mínimo de especialistas que siguen prácticas de ITA y PC no recomendadas, en términos generales se observó homogeneidad en el patrón de práctica entre los alergólogos mexicanos y apego a los lineamientos internacionales y nacionales, además de destacar el interés de la mayoría por seguir aprendiendo y actualizándose en las técnicas de inmunoterapia que ya se utilizan en otros países.

Referencias

1. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Int Arch Appl Immunol.* 1953;4(4):285-288. DOI: 10.1159/000228032
2. Freeman J. Further observations of the treatment of hay fever by hypodermic inoculations of pollen vaccine. *Lancet.* 1911;2:814-817
3. Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, et al. The skin prick test-European standards. *Clin Transl Allergy.* 2013;3(1):3. DOI: 10.1186/2045-7022-3-3
4. Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(Suppl1):S1-S55. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.09.034
5. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines or allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;102(4 Pt 1):558-562. DOI: 10.1016/s0091-6749(98)70271-4
6. Pedroza A, Becerril M. Consenso nacional de inmunoterapia. *Rev Alerg Mex.* 1998;45(Supl Mayo).
7. Larenas-Linnemann D, Ortega-Martell JA, Del Río-Navarro B, Rodríguez-Pérez N, Arias-Cruz A, Estrada A, et al. Guía Mexicana de Práctica Clínica de Inmunoterapia 2011. *Rev Alerg Mex.* 2011;58(1):3-75. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-alergia-mexico-336-articulo-guia-mexicana-practica-clinica-inmunoterapia-X0002515111209882>
8. Larenas-Linnemann D, Luna Pech JA, Rodríguez-Pérez N, Rodríguez-González M, Arias-Cruz A, Blandón-Vijil MV, et al. GUIMIT 2019, Guía Mexicana de Inmunoterapia. Guía de diagnóstico de alergia mediada por IgE e inmunoterapia aplicando el método ADAPTE. *Rev Alerg Mex.* 2019;66(Supl 1):1-105. DOI: 10.29262/ram.v66i5.631
9. Frankland AW, Augustin R. Prophylaxis of summer hay-fever and asthma: a controlled trial comparing crude grass-pollen extracts with the isolated main protein component. *Lancet.* 1954;266(6821):1055-1057.
10. Amin HS, Liss GM, Bernstein DI. Evaluation of near-fatal reactions to allergen immunotherapy injections. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(1):169-175. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.10.010
11. Larenas-Linnemann D, Rodríguez-Pérez N, Becerril M. Adverse reactions to skin tests and immunotherapy in the practice of Mexican allergologists. *Rev Alerg Mex.* 2008;55(2):62-70.
12. González-Díaz S, de la Rosa-López JH, Arias Cruz A, Macías-Weinmann A, Herrera-Castro D, Rodríguez-Ortiz P, et al. Reacciones sistémicas relacionadas a la inmunoterapia con alérgenos en Monterrey, México. *Rev Alerg Mex.* 2011;58(2):79-86. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-alergia-mexico-336-articulo-reacciones-sistemicas-relacionadas-inmunoterapia-con-X0002515111240634>
13. Rodríguez-Pérez N, Ambriz-Moreno MJ, Pizarro-Esquivel U. Reacciones sistémicas no fatales por inmunoterapia y pruebas cutáneas. *Rev Alergia Mex.* 2002;49(3):69-73.
14. Larenas-Linnemann D, Luna-Pech JA, Mösgeles R. Debates in allergy medicine: allergy skin testing cannot be replaced by molecular diagnosis in the near future. *World Allergy Organ J.* 2017;10(1):32. DOI: 10.1186/s40413-017-0164-1

15. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100(3 Suppl 3):S1-S148. DOI: 10.1016/s1081-1206(10)60305-5
16. Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, Bukantz SC. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). *J Allergy Clin Immunol.* 1987;79(4):660-677. DOI: 10.1016/s0091-6749(87)80164-1
17. Wollenberg A, Vogel S. Patch testing for noncontact dermatitis: the atopy patch test for food and inhalants. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013;13(5):539-544. DOI: 10.1007/s11882-013-0368-6
18. Luo, Y, Zhang, GQ, Li, ZY. The diagnostic value of APT for food allergy in children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019;30(4):1-11. DOI: 10.1111/pai.13031
19. Breiteneder H, Hassfeld W, Pettenburger K, Jarolim E, Breitenbach M, Rumpold H, et al. Isolation and characterization of messenger RNA from male inflorescences and pollen of the white birch (*Betula verrucosa*). *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1988;87(1):19-24. DOI: 10.1159/000234643
20. Canonica GW, Anotegui IJ, Pawankar R, et al. A WAO-ARIA-GA²LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J.* 2013;6(1):1-17. DOI: 10.1186/1939-4551-6-17
21. Becker S, Gröger M, Jakob T, Klimek L. The benefit of molecular diagnostics in allergic rhinitis. *Allerg J Int.* 2017;26(Suppl 23):301-310. DOI: 10.1007/s40629-017-0033-z
22. Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F, Pastorello EA, Trebas-Pietras E, Malcus I, et al. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(3):568-575. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.03.019
23. Li Y, Yu SY, Tang R, Zhao ZT, Sun JL. Sublingual immunotherapy tablets relieve symptoms in adults with allergic rhinitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Chin Med J.* 2018;131(21):2583-2588. DOI: 10.4103/0366-6999.244108
24. Martínez-Gómez JM, Johansen P, Erdmann I, Senti G, Cramer R, Kündig T. Intralymphatic injections as a new administration route for allergen-specific immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2009;150(1):59-65. DOI: 10.1159/000210381
25. Senti G, Kündig TM. Novel delivery routes for allergy immunotherapy: Intralymphatic, epicutaneous, and intradermal. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016;36(1):25-37. DOI: 10.1016/j.iac.2015.08.006
26. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J. Allergy Clin Immunol.* 2014;133(2):291-307. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.11.020