



Artículo de revisión

## Inmunoterapia intralinfática Intralymphatic immunotherapy

Gabriel Emmanuel Arce-Estrada,\* Josué Arce-Estrada,†  
Francisco Alberto Contreras-Verduzco,§ Sara Elva Espinosa-Padilla¶

\* Alumno de Maestría en Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de México.

† Médico interno, Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga», Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional.

§ Jefatura de Educación Médica Continua, Instituto Nacional de Pediatría.

¶ Laboratorio de Inmunodeficiencias, Instituto Nacional de Pediatría.

Ciudad de México, México.

**Citar como:** Arce-Estrada GE, Arce-Estrada J, Contreras-Verduzco FA, Espinosa-Padilla SE. Inmunoterapia intralinfática. *Alergia Asma Inmunol Pediatr.* 2022; 31 (2): 43-50. <https://dx.doi.org/10.35366/109664>

### RESUMEN

La inmunoterapia intralinfática consiste en la inyección en los ganglios linfáticos de cantidades mínimas de extractos de alérgenos y es una vía de administración más eficiente que las otras, debido a que los ganglios linfáticos son órganos linfoides secundarios y contienen una mayor cantidad de células presentadoras de antígenos, permitiendo reducir el número de inyecciones y la dosis del alérgeno y además contienen cantidades bajas de mastocitos y basófilos, lo que teóricamente hace que las reacciones de hipersensibilidad alérgica sean menos probables. Sin embargo, la inmunoterapia intralinfática tiene escasos estudios en la actualidad.

**Palabras clave:** desensibilización, inmunológica, inyección, intralinfática.

### ABSTRACT

*Intralymphatic immunotherapy consists of injecting minimal quantities of allergen extracts into the lymph nodes and is a more efficient route of administration than the others, since the lymph nodes are secondary lymphoid organs and contain a greater number of antigen-presenting cells. This allows to reduce the number of injections and the dose of the allergen and also contain low numbers of mast cells and basophils, which theoretically makes allergic hypersensitivity reactions less likely to occur. However, intralymphatic immunotherapy currently has few studies.*

**Keywords:** desensitization, immunologic, injection, intralymphatic.

### INTRODUCCIÓN

Importancia de las enfermedades alérgicas: las enfermedades alérgicas han incrementado su prevalencia en los últimos años, alcanzando proporciones epidémicas, ya que hasta 40% de la población con estilo de vida occidental las padece.<sup>1-4</sup>

### Inmunoterapia alérgeno-específica (ITAE)

El único tratamiento específico para las enfermedades alérgicas que confiere mejoría a largo plazo hoy en día es la inmunoterapia con alérgenos, ya que modifica la historia natural de la enfermedad y es la piedra angular en el tratamiento de niños alérgicos. Consiste en la administración

Recibido: 03/06/2022. Aceptado: 13/06/2022.

Correspondencia:

Sara Elva Espinosa-Padilla

E-mail: saraelvaespino@gmail.com



gradual de dosis crecientes del alérgeno responsable de los síntomas, de tal forma que se modifica la respuesta inmune a esta sustancia creando tolerancia.<sup>5-10</sup>

Años de investigación preclínica, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis han demostrado de manera convincente que la inmunoterapia alérgeno-específica puede lograr una reducción significativa de los síntomas de los pacientes, mejorando la calidad de vida de las personas alérgicas, cambiando el curso de la enfermedad y reduciendo los costos a largo plazo y carga de alergias.<sup>11-13</sup>

De hecho, desde el punto de vista de la salud pública, un dato importante es que la rinitis alérgica es un factor de riesgo para el asma y se ha demostrado que la inmunoterapia con alérgenos previene el desarrollo de asma en estos pacientes.<sup>14,15</sup>

La ITAE modifica la respuesta inmune a través de la exposición repetida a largo plazo de dosis definidas de alérgenos; induce tolerancia periférica activando linfocitos T reguladores (T<sup>regs</sup>) y en consecuencia suprime diferentes células proinflamatorias, como eosinófilos, mastocitos, basófilos y células plasmáticas productoras de IgE, modulando la producción de citocinas pro- y antiinflamatorias, así como la de anticuerpos.<sup>16</sup>

La inmunoterapia subcutánea (ITSC) y la inmunoterapia sublingual (ITSL) son las vías tradicionales de administración que se usan en México. La ITSC requiere la administración de hasta 100 inyecciones de una dilución del extracto alérgico durante un periodo de tres a cinco años, y se puede asociar con efectos adversos secundarios en grados variables.<sup>6,11,17,18</sup>

Desde una perspectiva médica, la ITSC es superior al tratamiento sintomático, pero el cumplimiento del paciente se ve comprometido debido a la duración prolongada, las inyecciones frecuentes y el riesgo de efectos secundarios alérgicos, que incluyen anafilaxia y muerte.<sup>19-21</sup>

Entre otros inconvenientes de la ITSC destaca que el tejido subcutáneo contiene niveles bajos de células presentadoras de antígenos, lo que amerita el uso de altas dosis de alérgeno. El tejido subcutáneo tiene abundantes mastocitos y al usar dosis altas del alérgeno hay un mayor riesgo de reacciones alérgicas, además de que la mayor parte de la proteína inyectada drena al hígado donde se degrada y una proporción menor llega a los ganglios linfáticos.<sup>22</sup>

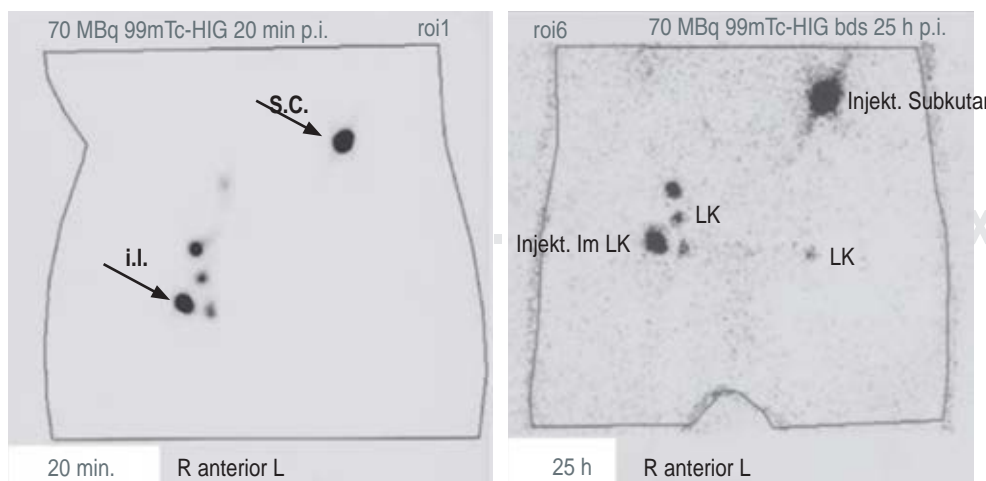
En contraste, para la vía sublingual no son necesarias las inyecciones y su perfil de seguridad es mayor pero se requiere una dosis del extracto de alérgeno 30 a 50 veces mayor que la ITSC para lograr una efectividad similar, incrementando sus costos enormemente. Esto se debe a que la absorción del alérgeno es menor por esta vía y una parte es deglutida. Esto último se ha asociado con ciertas complicaciones como el desarrollo de esofagitis eosinofílica.<sup>23-25</sup>

Aun cuando ambos tipos de inmunoterapia mejoran la calidad de vida, sus desventajas hacen que hasta menos de 5% de los pacientes alérgicos elijan someterse a la inmunoterapia alérgeno-específica porque requiere de al menos 30 a 70 consultas médicas y las inyecciones subcutáneas se asocian con efectos adversos locales y sistémicos.<sup>11,23,26,27</sup>

### Inmunoterapia intralinfática (ITIL)

Actualmente se encuentra en investigación la inmunoterapia intralinfática (ITIL), que consiste en la inyección en los ganglios linfáticos de cantidades mínimas de los extractos de alérgenos y es una vía de administración de alérgenos más eficiente debido a que los ganglios linfáticos son órganos linfoides secundarios y contienen una mayor cantidad de células presentadoras de antígenos, permitiendo reducir el número de inyecciones y la dosis del alérgeno.<sup>6,28-30</sup>

Un experimento con ratones demostró que los niveles de antígenos que alcanzaban los ganglios linfáticos después de la administración intralinfática eran 100 veces más altos



**Figura 1:**

Biodistribución de la IgG después de la administración intralinfática y subcutánea. Biodistribución de IgG humana marcada con 99mTC después de la inyección intralinfática (lado abdominal izquierdo) y subcutánea (lado abdominal derecho). El radiotrazado se realizó mediante imágenes gamma 20 min (panel izquierdo) y 25 h (panel derecho) después de la inyección. i.l. = inmunoterapia intralinfática; s.c. = inmunoterapia subcutánea.

Tomado y modificado de: Senti G, et al.<sup>29</sup>

que los que llegaban después de la inyección subcutánea a la misma dosis.<sup>31</sup>

En otro experimento en humanos, se inyectó la misma dosis de proteína en un ganglio linfático y en el tejido subcutáneo. Después de 25 horas, el ganglio linfático objetivo y los ganglios adyacentes aún contenían una alta concentración de proteína, en contraste con los ganglios linfáticos de drenaje cercanos a la inyección subcutánea, que sólo tenían niveles bajos de proteínas 20 minutos y 25 horas después de la inyección (*Figura 1*).<sup>29</sup>

Se sabe que basta con inocular en el tejido linfático secundario pequeñas cantidades (nanogramos) de un antígeno proteico para provocar respuestas inmunitarias potentes debido a que los ganglios linfáticos constituyen un entorno fuertemente inmunocompetente, en el que las células presentadoras de antígenos (como los macrófagos, células dendríticas y linfocitos B) están presentes en cantidades muy altas. Esto permite una presentación de antígenos y activación del sistema inmune muy eficiente, derivado del aumento en las posibilidades de interacción entre el antígeno y el linfocito T específico. En consecuencia, también es eficiente la señalización coestimuladora y los efectos transeúntes que finalmente conducen a la activación de los linfocitos T y B.<sup>22,29,32</sup>

La ITIL libera aproximadamente 100 veces más alérgeno a los ganglios linfáticos que cualquier otra vía y requiere únicamente tres inyecciones prácticamente indoloras que se aplican guiadas por ultrasonido sin necesidad de anestesia, con dosis bajas del alérgeno en los ganglios linfáticos inguinales o cervicales con intervalos de un mes, de tal forma que el tratamiento entero es completado después de dos meses.<sup>5,6,10,31</sup>

### Mecanismos inmunológicos de la ITIL

ITIL tiene como objetivo mejorar la eficacia de ITAE mediante la administración de alérgenos específicos directamente en los órganos linfoides, basándose en el «concepto geográfico de inmunogenicidad» que establece que las respuestas inmunitarias pueden iniciarse sólo en órganos linfáticos secundarios, como los ganglios linfáticos.<sup>5,33,34</sup>

Se ha demostrado que la ITIL estimula las respuestas inmunes antialérgicas y protectoras en los linfocitos B y T con una variedad de alérgenos.<sup>35,36</sup>

La ITIL no polariza la respuesta al alérgeno, sino que genera respuestas Th<sub>1</sub>, Th<sub>2</sub> y T<sub>reg</sub> en general más fuertes.<sup>29</sup>

Muchos estudios han indicado mecanismos inmunológicos similares en ITIL y en otros tipos de ITAE, como el aumento de IL-10 e IgG<sub>4</sub> específica de alérgeno, la inducción de células plasmáticas que no producen IgE, el aumento de linfocitos T<sub>reg</sub> y la falta de respuesta a largo plazo de los linfocitos T al alérgeno.<sup>22</sup>

También la ITIL mejora la eficiencia de la inmunización, induciendo respuestas de anticuerpos IgG<sub>2a</sub> específicos de alérgenos de 10 a 20 veces más altas con sólo 0.1% de la dosis de alérgeno al ser comparada con la vía subcutánea. La ITIL ha mejorado la secreción de IL-2, interferón-gamma, IL-4 e IL-10 en comparación con ITSC en otro estudio y además, la ITIL generó respuestas más fuertes.<sup>31</sup>

### Administración de la ITIL

En la mayoría de los estudios tradicionalmente se ha inculado la sustancia alérgica en los ganglios linfáticos de la región inguinal debido a su fácil acceso. Sin embargo, un estudio reportó que la ITIL puede ser administrada en los ganglios linfáticos cervicales. A pesar de la ubicación sensible, no se reportaron reacciones adversas locales o sistémicas graves.<sup>37</sup>

Los ganglios linfáticos inguinales y cervicales se eligen como sitios de inyección de ITIL porque son superficiales y más accesibles.<sup>33</sup>

Los ganglios linfáticos inguinales tienen un tamaño de 1 a 1.5 cm y pueden detectarse mediante ecografía como nódulos hipoeoicos y los alérgenos específicos se inyectan en su interior guiados por ultrasonido usando una aguja de calibre 28-G.<sup>38</sup>

Pequeñas cantidades de inóculo permiten la competencia por el antígeno, que selecciona positivamente los linfocitos B de memoria de alta afinidad. Se postulan efectos similares para la afinidad y la funcionalidad de la respuesta de los linfocitos T.<sup>39</sup>

Es bien sabido por la inmunología de vacunas que acortar el intervalo de tiempo de cuatro a dos semanas interfiere con la formación de linfocitos B de memoria y la maduración de afinidad, que requieren fases en las que sólo hay pequeñas cantidades de antígeno presentes en los ganglios linfáticos.<sup>40</sup>

Un estudio mostró que cuatro inyecciones de un péptido con intervalos mensuales fueron toleradas con éxito, mientras que ocho inyecciones con intervalos de dos semanas no funcionaron. Además, se sabe que acortar el intervalo de tiempo entre inyecciones polariza la respuesta inmune hacia Th<sub>2</sub>, lo que puede explicar por qué se ha observado que los síntomas empeoraban al acortar el intervalo entre las inyecciones.<sup>41,42</sup>

Un metaanálisis demostró el beneficio a corto plazo en la puntuación combinada de síntomas para pacientes con rinoconjuntivitis alérgica y en el uso de medicamentos en el intervalo de inyección de cuatro semanas, pero no en el intervalo de dos semanas. Este hallazgo sugirió que el intervalo de dos semanas no fue suficiente para una respuesta inmunitaria adecuada. Las respuestas inmunitarias específicas de los alérgenos, incluida la formación de linfocitos B de memoria y la maduración de la afinidad, ne-

**Tabla 1:** Estudios sobre inmunoterapia intralinfática empleando extractos de alérgenos.

Título del estudio y año	Tipo de estudio	Extracto alérgico	Padecimiento alérgico	Grupo etario (n)
Intralymphatic immunotherapy with tyrosine-adsorbed allergens: a double-blind, placebo-controlled trial (2021) <sup>46</sup>	Ensayo clínico	DPT, DF, gato, perro (o sus mezclas) absorbidos con L-tirosina	Rinitis alérgica	Adultos (32)
Intralymphatic immunotherapy improves grass pollen allergic rhinoconjunctivitis: a 3-year randomized placebo-controlled trial (2021) <sup>47</sup>	Ensayo clínico	<i>Phleum pratense</i>	Rinoconjunctivitis alérgica	Adultos (36)
Intralymphatic immunotherapy for mountain cedar pollinosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (2020) <sup>48</sup>	Ensayo clínico	<i>Juniperus ashei</i>	Rinitis alérgica, rinoconjunctivitis alérgica	Adultos (21)
Sustained effects of intralymphatic pollen-specific immunotherapy on Japanese cedar pollinosis (2020) <sup>49</sup>	Ensayo clínico	<i>Cryptomeria japonica</i>	Rinitis alérgica	Adultos (18)
Intralymphatic immunotherapy in pollen-allergic young adults with rhinoconjunctivitis and mild asthma: a randomized trial (2020) <sup>50</sup>	Ensayo clínico	<i>Betula verrucosa</i> y <i>Phleum pratense</i>	Asma, rinoconjunctivitis alérgica	Adolescentes y adultos (30)
Clinical efficacy and safety of cervical intralymphatic immunotherapy for house dust mite allergic rhinitis: a pilot study (2019) <sup>37</sup>	Estudio de cohorte	Ácaros	Rinitis alérgica	Adultos (81)
Intralymphatic immunotherapy with 2 concomitant allergens, birch and grass: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (2018) <sup>51</sup>	Ensayo clínico	<i>Betula verrucosa</i> y mezcla de 5 pastos ( <i>Phleum pratense</i> , <i>Dactylis glomerata</i> , <i>Lolium perenne</i> , <i>Poa pratense</i> , <i>Festuca pratense</i> )	Rinitis alérgica	Adultos (60)
Intralymphatic allergen immunotherapy against pollen allergy: a 3-year open follow-up study of 10 patients (2018) <sup>52</sup>	Ensayo clínico	<i>Betula verrucosa</i> y mezcla de 5 pastos ( <i>Phleum pratense</i> , <i>Dactylis glomerata</i> , <i>Lolium perenne</i> , <i>Poa pratense</i> , <i>Festuca pratense</i> )	Rinoconjunctivitis alérgica	Adultos (10)
Intralymphatic immunotherapy of pollen induced rhinoconjunctivitis: a double-blind placebo-controlled trial (2016) <sup>53</sup>	Ensayo clínico	<i>Betula verrucosa</i> y mezcla de 5 pastos ( <i>Phleum pratense</i> , <i>Dactylis glomerata</i> , <i>Lolium perenne</i> , <i>Poa pratense</i> , <i>Festuca pratense</i> ), ambos absorbidos con hidróxido de aluminio	Rinoconjunctivitis alérgica	Adultos (36)
Intralymphatic immunotherapy induces allergen specific plasmablasts and increases tolerance to skin prick testing in a pilot study (2016) <sup>54</sup>	Estudio piloto abierto	<i>Phleum pratense</i>	Rinoconjunctivitis alérgica	Adultos (7)
ITIL is a similarly effective treatment of grass pollen induced rhinitis for patients with moderate/severe and mild symptoms (2016) <sup>55</sup>	Ensayo clínico	<i>Phleum pratense</i>	Rinitis alérgica	Adultos (36)

Continúa **Tabla 1**: Estudios sobre inmunoterapia intralinfática empleando extractos de alérgenos.

Título del estudio y año	Tipo de estudio	Extracto alérgico	Padecimiento alérgico	Grupo etario (n)
Three-injection intralymphatic immunotherapy in adolescents and young adults with grass pollen rhinoconjunctivitis (2016) <sup>56</sup>	Ensayo clínico	<i>Phleum pratense</i> absorbido con hidróxido de aluminio	Rinoconjunctivitis alérgica	Adolescentes y adultos (15)
Intralymphatic allergen-specific immunotherapy: an effective and safe alternative treatment route for pollen-induced allergic rhinitis (2013) <sup>30</sup>	Estudio piloto abierto	<i>Betula verrucosa</i> y mezcla de 5 pastos ( <i>Phleum pratense</i> , <i>Dactylis glomerata</i> , <i>Lolium perenne</i> , <i>Poa pratense</i> , <i>Festuca pratense</i> ) absorbidos con hidróxido de aluminio	Rinitis alérgica	Adultos (15)
Is intralymphatic immunotherapy ready for clinical use in patients with grass pollen allergy? (2013) <sup>42</sup>	Ensayo clínico	<i>Phleum pratense</i> absorbido con hidróxido de aluminio	Rinoconjunctivitis alérgica	Adultos (43)
Intralymphatic immunotherapy for cat allergy induces tolerance after only 3 injections (2012) <sup>28</sup>	Ensayo clínico	Proteína de fusión recombinante, no glucosidada MAT-Fel d 1 absorbida con hidróxido de aluminio	Rinitis alérgica, rinoconjunctivitis alérgica	Adultos (20)
Intralymphatic allergen administration renders specific immunotherapy faster and safer: A randomized controlled trial (2008) <sup>6</sup>	Ensayo clínico	Polen de <i>Phleum pratense</i> absorbido con hidróxido de aluminio	Asma, rinitis alérgica, rinoconjunctivitis alérgica	Adultos (112)

cesitan tiempo suficiente para desarrollarse después de que los alérgenos estén presentes en los folículos linfáticos.<sup>38,43</sup>

### Ventajas y desventajas de la ITIL

La ITSC y la ITSL se administran hasta por cinco años con un pobre apego al tratamiento y altas tasas de abandono. En contraste, la ITIL tiene como ventaja su corta duración (dos meses) y mayor adherencia al tratamiento, que es cercana a 100%. Esto es en parte debido a que la ITIL emplea sólo tres inyecciones lo que deriva en reducción de dosis y costos por concepto de compra de extractos de alérgenos.<sup>16</sup>

Una reducción en el número de vacunas también tendría un impacto socioeconómico directo, como menos días libres en la escuela y el trabajo. Por lo tanto, con el uso de la ITIL se logra reducir el uso de medicamentos, material hospitalario, estancia intrahospitalaria, consultas y costos en general.<sup>44</sup>

Los efectos adversos se relacionan con la dosis del alérgeno y se espera que con la ITIL su incidencia sea menor, ya que esta vía requiere de dosis mínimas de la sustancia alérgica y además los ganglios linfáticos contienen cantidades bajas de mastocitos y basófilos, lo que teóricamente hace que las reacciones de hipersensibilidad alérgica sean menos probables. De hecho, se ha demostrado que la ITIL tiene menos eventos adversos que ITSC.<sup>6,22,44</sup>

Otro de los efectos adversos esperados es el dolor derivado de las inyecciones pero se ha reportado que éstas son menos dolorosas que las punciones venosas.<sup>6</sup>

Por otro lado, un metaanálisis que incluyó 13 estudios, con 483 sujetos sobre rinoconjunctivitis alérgica, reportó que la ITIL tuvo más reacciones locales que el placebo, pero no hubo diferencias en los eventos adversos sistémicos. La ITIL también tuvo menos eventos adversos que la ITSC (RR 0.28, IC del 95%: 0.12 a 0.64,  $p < 0.01$ ). También se evaluaron la anafilaxia y la muerte en un total de 989 inyecciones de ITIL (dos cohortes y 11 ensayos clínicos) y se observó que no hubo muertes pero se informaron dos eventos de anafilaxia (0.2%) empleando diferentes dosis de extractos de alérgenos acuosos no estandarizados, en sólo uno de los estudios.<sup>38,45</sup>

En cuanto a la seguridad en los pacientes pediátricos, una revisión sistemática informó que al evaluar los eventos adversos de la inmunoterapia intralinfática para el manejo de patologías alérgicas, ningún estudio reportó reacciones moderadas o graves, sólo se informaron eventos adversos leves como comezón, urticaria, inflamación en sitio de inyección, estornudos y cansancio en las 24 horas posteriores a la inyección.<sup>16</sup>

Es importante mencionar que en sus inicios con la ITIL se emplearon dosis más altas de alérgenos y se reportaron escasos efectos adversos graves.<sup>43</sup>



A pesar de que desde 2008 se realizó el primer ensayo clínico con ITIL, hay pocos estudios sobre el tema hasta la fecha. La escasez en las investigaciones sobre la ITIL se debe en parte a las nuevas regulaciones en las que actualmente se obliga a las empresas a registrar oficialmente sus extractos alergénicos (Tabla 1). Otra razón para la falta de interés de la industria farmacéutica puede ser que los nuevos métodos, como la inmunoterapia intralinfática, utilizan mucho menos extracto del alérgeno, resultando un inconveniente para las casas comerciales.<sup>6,18</sup>

## CONCLUSIÓN

Un método novedoso para la ITAE es la ITIL, que sólo requiere tres inyecciones con intervalos de cuatro semanas y se reduce la duración del tratamiento de tres años a dos meses. Además, es prácticamente indolora, factible y deriva en un mayor apego al tratamiento. Esta vía tiene la virtud de mejorar la seguridad, ya que cuenta con escasos efectos adversos y en caso de presentarse, son generalmente leves, ya que requiere dosis mínimas de la sustancia alergénica y el sitio de aplicación tiene escasas células causantes de reacciones adversas graves. Sin embargo, el número de ensayos clínicos es restringido y los estudios tienen limitaciones importantes como el bajo número de pacientes y la utilización de pocos extractos alérgenos. Es importante continuar una línea de investigación sobre la ITIL, ya que parece ser una vía muy prometedora y pudiera llegar a ser una alternativa de costo-efectividad.

## AGRADECIMIENTOS

El alumno es beneficiario del programa de Becas Nacionales para Estudios de Postgrado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología de 2022 a 2023.

## REFERENCIAS

- Arbes SJ Jr, Gergen PJ, Elliott L, Zeldin DC. Prevalences of positive skin test responses to 10 common allergens in the US population: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 116 (2): 377-383. doi: 10.1016/j.jaci.2005.05.017.
- Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, Williams H; ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006; 368 (9537): 733-743. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69283-0. Erratum in: *Lancet*. 2007; 370 (9593): 1128.
- Björkstén B, Clayton T, Ellwood P, Stewart A, Strachan D; ISAAC Phase III Study Group. Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008; 19 (2): 110-124. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00601.x.
- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A et al; World Health Organization; GA(2)LEN; AllerGen. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008; 63 Suppl 86: 8-160. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x.
- Senti G, Kündig TM. Intralymphatic immunotherapy. *World Allergy Organ J*. 2015; 8 (1): 9. doi: 10.1186/s40413-014-0047-7.
- Senti G, Prinz Vavricka BM, Erdmann I, Diaz MI, Markus R, McCormack SJ et al. Intralymphatic allergen administration renders specific immunotherapy faster and safer: a randomized controlled trial. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105 (46): 17908-17912. doi: 10.1073/pnas.0803725105.
- Jacobsen L, Wahn U, Bilo MB. Allergen-specific immunotherapy provides immediate, long-term and preventive clinical effects in children and adults: the effects of immunotherapy can be categorised by level of benefit -the centenary of allergen specific subcutaneous immunotherapy. *Clin Transl Allergy*. 2012; 2: 8. doi: 10.1186/2045-7022-2-8.
- Frew AJ. Allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125 (2 Suppl 2): S306-313. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.064.
- Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, Alviani C, Angier E, Arasi S et al. EAACI Allergen Immunotherapy User's guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020; 31 Suppl 25 (Suppl 25):1-101. doi: 10.1111/pai.13189.
- Cappella A, Durham SR. Allergen immunotherapy for allergic respiratory diseases. *Hum Vaccin Immunother*. 2012; 8 (10): 1499-1512. doi: 10.4161/hv.21629.
- Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for 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.
- Calderon MA, Demoly P, Gerth van Wijk R, Bousquet J, Sheikh A, Frew A et al. EAACI: A European Declaration on Immunotherapy. Designing the future of allergen specific immunotherapy. *Clin Transl Allergy*. 2012; 2 (1): 20. doi: 10.1186/2045-7022-2-20.
- Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 136 (3): 556-568. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.047.
- Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst 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 (8): 943-948. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01451.x.
- Schmitt J, Schwarz K, Stadler E, Wüstenberg EG. Allergy immunotherapy for allergic rhinitis effectively prevents asthma: results from a large retrospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 136 (6): 1511-1516. doi: 10.1016/j.jaci.2015.07.038.
- Martínez OBL, Pedroza MÁ, Contreras VFA. Inmunoterapia intralinfática para el manejo de patologías alérgicas en el paciente pediátrico. Revisión sistemática de ensayos clínicos. *Alergia Asma Inmunol Pediatr*. 2021; 30 (1): 5-12. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.35366/100111>
- 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 [The clinical practice of allergen immunotherapy in Mexico according to 277 allergists who were surveyed during a three-year AIT course]. *Rev Alerg Mex*. 2020; 67 (1): 1-8. Spanish. doi: 10.29262/ram.v67i1.644.
- Senti G, Freiburghaus AU, Larenas-Linnemann D, Hoffmann HJ, Patterson AM, Klimek L et al. Intralymphatic Immunotherapy: Update and Unmet Needs. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019; 178 (2): 141-149. doi: 10.1159/000493647.
- 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.

20. Lockey RF, Turkeltaub PC, Olive ES, Hubbard JM, Baird-Warren IA, Bukantz SC. The Hymenoptera venom study. III: safety of venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 1990; 86 (5): 775-780. doi: 10.1016/s0091-6749(05)80182-4.
21. Stewart GE 2nd, Lockey RF. Systemic reactions from allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 1992; 90 (4 Pt 1): 567-578. doi: 10.1016/0091-6749(92)90129-p. PMID: 1401640.
22. Hellkvist L. Intralymphatic immunotherapy in allergic rhinitis - evaluating safety, efficacy and mechanisms. [Thesis for doctoral degree]. [Stockholm, Sweden]: Karolinska Institutet; 2020.
23. 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 (1 Suppl): S1-55. doi: 10.1016/j.jaci.2010.09.034. Epub 2010 Dec 3. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127 (3): 840.
24. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 2007 (1): CD001936. doi: 10.1002/14651858.CD001936.pub2.
25. Leatherman BD, Khalid A, Lee S, McMains K, Peltier J, Platt MP et al. Dosing of sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015; 5 (9): 773-783. doi: 10.1002/alr.21561.
26. Jutel M, Bartkowiak-Emeryk M, Breborowicz A, Cichocka-Jaroszk E, Emeryk A, Gawlik R et al. Sublingual immunotherapy (SLIT)--indications, mechanism, and efficacy: position paper prepared by the Section of Immunotherapy, Polish Society of Allergy. *Ann Agric Environ Med*. 2016; 23 (1): 44-53. doi: 10.5604/12321966.1196851.
27. Cox L, Calderon MA. Subcutaneous specific immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: a review of treatment practices in the US and Europe. *Curr Med Res Opin*. 2010; 26 (12): 2723-2733. doi: 10.1185/03007995.2010.528647.
28. Senti G, Cramer R, Kuster D, Johansen P, Martinez-Gomez JM, Graf N et al. Intralymphatic immunotherapy for cat allergy induces tolerance after only 3 injections. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129 (5): 1290-1296. doi: 10.1016/j.jaci.2012.02.026.
29. Senti G, Johansen P, Kündig TM. Intralymphatic immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009; 9 (6): 537-543. doi: 10.1097/ACI.0b013e3283310ff7.
30. Hylander T, Latif L, Petersson-Westin U, Cardell LO. Intralymphatic allergen-specific immunotherapy: an effective and safe alternative treatment route for pollen-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131 (2): 412-420. doi: 10.1016/j.jaci.2012.10.056.
31. Martínez-Gómez JM, Johansen P, Erdmann I, Senti G, Cramer R, Kündig TM. Intralymphatic injections as a new administration route for allergen-specific immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009; 150 (1): 59-65. doi: 10.1159/000210381.
32. Nilsson BO, Svalander PC, Larsson A. Immunization of mice and rabbits by intrasplenic deposition of nanogram quantities of protein attached to Sepharose beads or nitrocellulose paper strips. *J Immunol Methods*. 1987; 99 (1): 67-75. doi: 10.1016/0022-1759(87)90033-0.
33. Von Moos S, Kündig TM, Senti G. Novel administration routes for allergen-specific immunotherapy: a review of intralymphatic and epicutaneous allergen-specific immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2011; 31 (2): 391-406, xi. doi: 10.1016/j.iac.2011.02.012.
34. Zinkernagel RM, Ehl S, Aichele P, Oehen S, Kündig T, Hengartner H. Antigen localisation regulates immune responses in a dose- and time-dependent fashion: a geographical view of immune reactivity. *Immunol Rev*. 1997; 156: 199-209. doi: 10.1111/j.1600-065x.1997.tb00969.x.
35. Johansen P, Senti G, Martinez Gomez JM, Storni T, von Beust BR, Wüthrich B et al. Toll-like receptor ligands as adjuvants in allergen-specific immunotherapy. *Clin Exp Allergy*. 2005; 35 (12): 1591-1598. doi: 10.1111/j.1365-2222.2005.02384.x.
36. Johansen P, Senti G, Martínez Gómez JM, Wüthrich B, Bot A, Kündig TM. Heat denaturation, a simple method to improve the immunotherapeutic potential of allergens. *Eur J Immunol*. 2005; 35 (12): 3591-3598. doi: 10.1002/eji.200535076.
37. Wang K, Zheng R, Chen Y, Yu Q, Zhong H, Xiao P et al. Clinical efficacy and safety of cervical intralymphatic immunotherapy for house dust mite allergic rhinitis: a pilot study. *Am J Otolaryngol*. 2019; 40 (6): 102280. doi: 10.1016/j.amjoto.2019.102280.
38. Hoang MP, Seresirikachorn K, Chitsuthipakorn W, Snidvongs K. Intralymphatic immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review and meta-analysis. *Rhinology*. 2021; 59 (3): 236-244. doi: 10.4193/Rhin20.572.
39. Kedl RM, Kappler JW, Marrack P. Epitope dominance, competition and T cell affinity maturation. *Curr Opin Immunol*. 2003; 15 (1): 120-127. doi: 10.1016/s0952-7915(02)00009-2.
40. Siegrist CA. Vaccine immunology. In: Plotkin SA, editor. Vaccines. 6th edition. Philadelphia: Saunders; 2013. 14-32.
41. Patel D, Couroux P, Hickey P, Salapatek AM, Laidler P, Larché M et al. Fel d 1-derived peptide antigen desensitization shows a persistent treatment effect 1 year after the start of dosing: a randomized, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131 (1): 103-9.e1-7. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.028.
42. Witten M, Malling HJ, Blom L, Poulsen BC, Poulsen LK. Is intralymphatic immunotherapy ready for clinical use in patients with grass pollen allergy? *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 132 (5): 1248-1252.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2013.07.033.
43. Kündig TM, Johansen P, Bachmann MF, Cardell LO, Senti G. Intralymphatic immunotherapy: time interval between injections is essential. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133 (3): 930-931. doi: 10.1016/j.jaci.2013.11.036.
44. 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.
45. Lee SP, Choi SJ, Joe E, Lee SM, Lee MW, Shim JW et al. A pilot study of intralymphatic immunotherapy for house dust mite, cat, and dog allergies. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017; 9 (3): 272-277. doi: 10.4168/aaair.2017.9.3.272.
46. Park HJ, Kim SH, Shin YS, Park CH, Cho ES, Choi SJ et al. Intralymphatic immunotherapy with tyrosine-adsorbed allergens: a double-blind, placebo-controlled trial. *Respir Res*. 2021; 22 (1): 170. doi: 10.1186/s12931-021-01766-0.
47. Skaarup SH, Schmid JM, Skjold T, Graumann O, Hoffmann HJ. Intralymphatic immunotherapy improves grass pollen allergic rhinoconjunctivitis: A 3-year randomized placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2021; 147 (3): 1011-1019. doi: 10.1016/j.jaci.2020.07.002.
48. Thompson CP, Silvers S, Shapiro MA. Intralymphatic immunotherapy for mountain cedar pollinosis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020; 125 (3): 311-318.e2. doi: 10.1016/j.anaai.2020.04.030.
49. Terada T, Omura S, Kikuoka Y, Suzuki M, Inaka Y, Inui T et al. Sustained effects of intralymphatic pollen-specific immunotherapy on Japanese cedar pollinosis. *Rhinology*. 2020; 58 (3): 241-247. doi: 10.4193/Rhin19.301.
50. Konraden JR, Grundström J, Hellkvist L, Tran TAT, Andersson N, Gafvelin G, et al. Intralymphatic immunotherapy in pollen-allergic young adults with rhinoconjunctivitis and mild asthma: A randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 145 (3): 1005-1007.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2019.11.017.
51. Hellkvist L, Hjalmarsson E, Kumlien Georén S, Karlsson A, Lundkvist K, Winqvist O et al. Intralymphatic immunotherapy with 2 concomitant allergens, birch and grass: A randomized, double-

- blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 142 (4): 1338-1341.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2018.05.030.
52. Ahlbeck L, Ahlberg E, Nystrom U, Bjorkander J, Jenmalm MC. Intralymphatic allergen immunotherapy against pollen allergy: A 3-year open follow-up study of 10 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018; 121 (5): 626-627. doi: 10.1016/j.anai.2018.07.010.
53. Hylander T, Larsson O, Petersson-Westin U, Eriksson M, Kumlien Georén S, Winqvist O et al. Intralymphatic immunotherapy of pollen-induced rhinoconjunctivitis: a double-blind placebo-controlled trial. *Respir Res*. 2016; 17: 10. doi: 10.1186/s12931-016-0324-9.
54. Schmid JM, Nezam H, Madsen HH, Schmitz A, Hoffmann HJ. Intralymphatic immunotherapy induces allergen specific plasmablasts and increases tolerance to skin prick testing in a pilot study. *Clin Transl Allergy*. 2016; 6: 19. doi: 10.1186/s13601-016-0107-x.
55. Skaarup SH, Schmid JM, Skjold, T, Graumann O, Hoffmann HJ. ILIT is a similarly effective treatment of grass pollen induced rhinitis for patients with moderate/severe and mild symptoms. *Allergy*. 2016; 3: 94. Available in: <https://doi.org/10.1111/all.12970>
56. Patterson AM, Bonny AE, Shiels WE 2nd, Erwin EA. Three-injection intralymphatic immunotherapy in adolescents and young adults with grass pollen rhinoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016; 116 (2): 168-170. doi: 10.1016/j.anai.2015.11.010.