

Actualización del tratamiento del asma en las diferentes edades

L. GONZÁLEZ TRAPOTE

Clásicamente se han utilizado, y se utilizan, dos tipos de medios terapéuticos en el asma infantil y del adolescente: medidas higiénico-ambientales y tratamiento farmacológico, y ambos pueden aplicarse, sea como tratamiento del episodio agudo de asma, sea como tratamiento de fondo continuado.

Las medidas higiénico-ambientales han de aplicarse de una manera sistemática tanto en el tratamiento del episodio agudo como formando parte, incluso como única e ineludible actuación, en el tratamiento de fondo.

MEDIDAS HIGIÉNICO-AMBIENTALES EN EL EPISODIO AGUDO

Una humidificación del aire respirado puede ser útil, sin llegar a la formación de nieblas, ya que el vapor de agua se ha demostrado nocivo, provocando broncospasmo reversible (A. Milner). Aporte de líquidos por vía oral cuya acción mucolítica ha de ser aprovechada, aparte de mantener un correcto estado de hidratación. Adopción de una postura correcta, semisentado, para un mejor aprovechamiento del aire respirado. La puesta en práctica de ejercicios respiratorios aprendidos previamente completan estas medidas higiénico-ambientales. Estos ejercicios consisten fundamentalmente en invitar al sujeto a respirar tranquilamente, alargando en lo

posible la espiración, que será lenta y completa, con el fin de eliminar al máximo el aire residual, favorecedor de la disnea.

MEDIDAS HIGIÉNICO-AMBIENTALES EN EL TRATAMIENTO DE FONDO

Dentro del *control ambiental* se incluyen una serie de medidas que exponemos a continuación: *Eliminación de alérgenos*: El tratamiento fundamental de la alergia es la eliminación de aquellos factores que la provocan, por lo tanto ante una alergia demostrada en el asma será imprescindible actuar en ese sentido. El cuidado de la vivienda y de la habitación del paciente, eliminando de su ambiente los reservorios de polvo: alfombras, moquetas, muñecos de peluche, etcétera. La habitación del niño o adolescente asmáticos debe estar libre de estos reservorios, así como libros, revistas, ropa amontonada, mantas de lana, etcétera. La eliminación de animales domésticos es aparentemente fácil, sin embargo constituye un problema psicológico serio, por lo que será siempre preferible evitar de entrada su adquisición antes que su retirada. La eliminación de manchas de humedad (mohos) constituye otra medida a tener en cuenta, sobre todo si la alergia a hongos ha sido demostrada.

El uso de *acaricidas* puede completar estas medidas, orientado a la eliminación

del *Dermatophagoides* (ácaro del polvo doméstico). Su utilización implica una correcta aplicación de las normas adjuntadas por el fabricante, comentándolas con la familia, ya que está demostrada una mala utilización en general. La «purificación» ambiental, en forma de ventilación, sea exterior, manteniendo las ventanas abiertas durante dos horas diarias, sea interior, mediante el uso de purificadores, constituye otra medida de *control ambiental*.

Finalmente no debemos dejar de lado la eliminación de factores contaminantes, irritantes externos, desencadenantes de broncospasmo ante una hiperreactividad respiratoria inespecífica. En este sentido no hemos de olvidar la acción nociva de los aerosoles de limpieza e insecticidas, los disolventes de pintura y fundamentalmente el *humo de tabaco*, demostrado factor desencadenante de broncospasmo, de primera línea.

La *fisioterapia respiratoria* no debe faltar nunca como medio coadyuvante en el tratamiento de fondo. Consiste en el aprendizaje de una serie de ejercicios respiratorios cuya finalidad es por un lado la óptima utilización de la capacidad respiratoria, mediante inspiraciones profundas y espiraciones completas, que permiten la expulsión del aire residual, con un aprovechamiento máximo de la respiración abdominal mediante la correcta utilización del diafragma. La práctica diaria de estos ejercicios ayudará también a la eliminación de las secreciones bronquiales viscosas.

A estas medidas tendríamos que añadir las *curas climáticas*. Su utilidad depende por un lado de las ventajas o inconvenientes que pueda plantear una «parentectomía» transitoria en cada caso particular. Depende, por otra parte, del o de los alérgenos desencadenantes: una casa de colonias en el campo, durmiendo en saco de montaña, limpiando cada día (como tarea

educativa) el dormitorio, no parece el lugar ideal para el asmático con alergia a los ácaros del polvo, si no está compensado con otras medidas preventivas. En el fondo lo que iremos a buscar es un ambiente libre de contaminantes, alérgicos o inespecíficos.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL ASMA

Terapéutica antiasmática por inhalación

La intensa eficacia, con una rapidez de acción extraordinaria, de los broncodilatadores (BD) de segunda generación exige que todo asmático tenga acceso inmediato y fácil a un BD en inhalación, utilizable en el hogar, en la escuela y durante las vacaciones. En los niños muy pequeños pueden utilizarse dispositivos especiales de ayuda para la administración de los BD por vía inhalatoria.

Por otro lado el interés de los glucocorticoides inhalados (GCI) radica en que poseen una correlación entre la actividad local y la actividad general muy elevada, correlación que se ve favorecida por un catabolismo hepático muy potente, que hace que los GCI, sean deglutidos o absorbidos en el pulmón, experimentan un catabolismo hepático muy rápido que da lugar a metabolitos poco o nada activos.

En tercer lugar, y dentro de la medicación antiasmática inhalatoria, se encuentra el cromoglicato disódico (CGDS) y el nedrocromil sódico (NS), medicamentos preventivos por vía inhalatoria.

Principio básico en la administración de BD inhalados es la utilización de dosis más elevadas que los comúnmente empleadas y con mayor frecuencia de la habitual. Las dosis más elevadas suponen la administración de tres o cuatro pulsaciones de aerosol inhaladas en tres o cuatro minutos con una frecuencia de cada tres a cuatro horas,

en lugar de una pulsación cada seis horas, que es generalmente insuficiente. Ello puede representar un total de veinte pulsaciones o más por día o de unas diez dosis de polvo en un día. La eficacia de estas dosis más elevadas puede ser rápida y espectacular, incluso en casos de asma mantenida durante días y no controlada de antemano con dosis pequeñas de BD inhalados.

Otro principio básico, como se comprende, es la necesidad de adiestrar de antemano a los médicos y enfermeras, que enseñarán el uso de estos dispositivos a los pacientes asmáticos y sus familias. Se ha comprobado que precisamente los médicos prácticos a menudo no los saben utilizar y no enseñan, o enseñan mal, el uso de estos dispositivos a sus pacientes.

UTILIZACIÓN DE LOS DIVERSOS DISPOSITIVOS EN LAS DIFERENTES EDADES

A partir de los 9 años, incluso antes, el paciente puede utilizar directamente el aerosol convencional presurizado (ACP) de BD, GCI, CGDS y NS, cuya técnica ha de ser correctamente explicada y repasada en cada visita.

La técnica correcta consiste en:

- Agitar fuertemente el ACP.
- Espirar profundamente, vaciando completamente los pulmones.
- Iniciar una inspiración profunda y continua, con la boquilla del aparato rodeada con los labios.
- Hacia la mitad de la inspiración presionar el pulsador del ACP sin detener la inspiración, continuándola hasta el final.
- Aguantar la respiración durante unos diez segundos y expulsar lentamente el aire por la nariz.

A pesar de una técnica correcta la deposición del fármaco en aparato respiratorio inferior es bastante baja y la deposición orofaríngea alta (¿absorción sistémica?), por lo que en estas edades está indicada la utilización de una cámara de inhalación (spacer) cuya técnicas comentaremos más adelante.

También en estas edades pueden utilizarse medicamentos antiasmáticos en forma de polvo seco para inhalar, que precisan el complemento de un aparato con el que, previa preparación de la dosis de polvo, permiten aspirar su contenido.

La técnica es la siguiente:

- Colocar y perforar la cápsula o disponer una dosis para su aspiración.
- Espirar completamente, vaciando los pulmones, con el aparato separado de la boca.
- Colocar el aparato en la boca, rodeando la boquilla con los labios.
- Inspirar profundamente y de una vez, con la cabeza en extensión.
- Inspirar profundamente y de una vez, con la cabeza en extensión.
- Aguantar la respiración durante diez segundos y expulsar el aire lentamente por la nariz, con el aparato separado de la cara.

Los pacientes de 5 a 9 años. Suelen tener habilidad para el manejo de los inhaladores de polvo. No ocurre así con la utilización de ACP, en cuyo caso son de gran utilidad las cámaras de inhalación (spacers).

Las cámaras de inhalación son dispositivos de gran volumen (750 ml. o más), con una válvula unidireccional, que permiten una mejor inhalación de los BD en aerosol y de los GCI, con una mayor deposición en vías respiratorias bajas y una menor deposición orofaríngea.

Técnica:

- Aplicar la boquilla de la cámara en la boca, abrazándola con los labios, y el ACP en el extremo opuesto (previamente agitado).
- Pulsar el aerosol.
- Efectuar cinco respiraciones completas a través de la boca (¿ocluir la nariz?) que hagan mover (sonar) la válvula.

Los niños de 3 a 5 años. Dominan, en general, el uso de la medicación en ACP a través de la cámara de inhalación.

Niños menores de 3 años. En estas edades se proponen diversos dispositivos de ayuda para la administración de la medicación inhalada:

- Vaso de picnic, bolsa, sobre grande de papel, cámara Konic® .

Nuestra experiencia se centra fundamentalmente en el primero, utilizando sobre todo vasos de papel encerado con una capacidad mínima de 200 ml.

Técnica:

- Acoplar el ACP (previamente agitado) en un orificio practicado sobremedida en el fondo del vaso.
 - Colocar el vaso sobre boca-nariz del niño a modo de mascarilla.
 - Pulsar el ACP y mantener durante diez segundos.
- Cámara de inhalación más mascarilla: Se complementa la cámara de inhalación con una mascarilla de plástico que se acople bien a la boquilla de la cámara.

Técnica:

- Aplicar la mascarilla en la boquilla de la cámara y el ACP en el extremo opuesto (previamente agitado).
 - Colocar la mascarilla sobre boca-nariz del niño manteniendo la cámara en posición vertical (válvula abierta).
 - Pulsar el ACP y mantener durante diez segundos.
- Nebulizadores mecánicos. Estos pueden ser instalados en el hogar o bien utilizarse en los servicios de urgencias. Nos referimos a los casos graves y recidivantes en los que se han observado crisis asmáticas que no han respondido a los BD orales o inhalados con alguno de los dispositivos de ayuda mencionados. Son utilizables también, en el domicilio del paciente, para la administración de CGDS en solución para nebulización.

Aún sigue en pie la polémica respecto a los dispositivos de inhalación, y especialmente a los nebulizadores mecánicos por el peligro potencial que supondría que el paciente o su familia, confiados en su habitual eficacia, dejasen de solicitar ayuda médica en una crisis grave.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL ASMA (TFA) EN LAS DIFERENTES EDADES
TFA DEL EPISODIO AGUDO

Niños mayores de 5 años y adolescentes:

BETA-2 ESTIMULANTES:

- Vía oral (casos leves).
- Vía inhalatoria: Polvo en cápsulas o micronizado.
ACP con/sin dispositivo de ayuda.

TEOFILINAS «RAPIDAS» (?): Anhídrido, Aminofilina, Teofilinato de colina.

Niños de 2 a 5 años:

BETA-2 ESTIMULANTES:

- Vía oral (casos leves).
- Vía inhalatoria: Polvo micronizado.
ACP con/sin dispositivo de ayuda.

TEOFILINAS «RAPIDAS» (?).

Niños de 1 a 2 años:

BETA-2 ESTIMULANTES:

- Vía oral (?).
- Vía inhalatoria: ACP con dispositivo de ayuda.

GCI: ACP con dispositivo de ayuda.

GLUCOCORTICOIDES (GC) ORALES: Prednisona, Metilprednisolona, Deflazacort.

Niños menores de 1 año:

BETA-2 ESTIMULANTES:

- Vía oral (??).
- Vía inhalatoria: ACP con dispositivo de ayuda.

ANTICOLINERGICOS: Br. de Ipratropio en ACP con dispositivo de ayuda.

BETA-2 + IPRATROPIO en ACP con dispositivo de ayuda.

GCI en ACP con dispositivo de ayuda.

GC orales.

Ante estos esquemas de tratamiento del *episodio agudo* en las diferentes edades merece la pena detenerse y hacer una serie de reflexiones.

La utilización de la *teofilina de liberación rápida* está anotada con interrogante. La razón es que con el uso de Beta-2 inhalados no es frecuente que sea necesaria la

adición de otro medicamento. No obstante su indicación sigue en pie, utilizando siempre teofilina anhidra pura o una sal hidrolizable a teofilina, es decir aminofilina o teofilinato de colina, teniendo en cuenta su biodisponibilidad en teofilina pura, que es del 85 % para la aminofilina y del 64 % para el teofilinato de colina. Los derivados N-7 sustituidos no se hidrolizan a teofilina por lo que es imposible su dosificación en sangre a la hora de calcular la dosis individual.

La utilización de los *Beta-2* por vía oral en niños de 2 años o menos está con interrogante dada su pobre acción en estas edades.

La *hormonoterapia* constituye una opción de tratamiento, sobre todo en ciertas edades. Su mecanismo de acción, fundamentalmente, consiste en la elevación del

AMP cíclico, la inhibición de reacciones antígeno-anticuerpo, así como su acción antiinflamatoria. A la hora de utilizar glucocorticoides es preciso tener en cuenta que por vía oral llega a tardar 3 ó 4 días en iniciar su acción, por vía endovenosa 4 horas y por vía intramuscular de 5 a 15 días.

La alternativa a los glucocorticoides es el *ACTH sintético*, con una menor acción inhibidora del crecimiento, de acción igualmente lenta y con la posibilidad de desencadenar reacciones alérgicas, lo que hace que sea muy poco utilizado.

Corticoterapia oral: Utilizamos exclusivamente Prednisona, prednisolona, metilprednisolona, y últimamente deflazacort, todos ellos con una acción suficiente glucocorticoide y una mínima acción mineralcorticoide.

Indicaciones.

Crisis grave:

- 1.º 1-2 mg/Kg/día (máximo 60 mg/día).
Una sola toma. 3-5 días.
- 2.º Mitad de dosis. 3-5 días.
- 3.º Glucocorticoides inhalados + BD.

Pródromos de una crisis o inicio de una infección vírica respiratoria:

0.5-1 mg/Kg/día. Una sola toma. 5-7 días.

Bronquiolitis vírica:

1.5-2 mg/Kg/día. Tres tomas. 7 días.

Disnea continua:

1 mg/Kg/día. Una toma matinal. Días alternos.
Reducir dosis y pasar a GCI + BD.

Corticoterapia local (GCI): Dipropionato de beclometasona y budesonida. Para su utilización y aprovechamiento son necesarias unas vías aéreas permeables. Su cumplimiento no suele ofrecer dificultades al poder administrarse en dos tomas, mañana y noche. Se presentan actualmente en forma de ACP que puede utilizarse con o sin dispositivo de ayuda y polvo para inhalar, aunque siempre preferimos el uso de una cámara de inhalación que reduce el efecto sistémico (de Blic y Scheinman, 1991). El efecto secundario que presenta

con mayor frecuencia es la candidiasis oral-laríngea, de más rara aparición con la utilización de cámara de inhalación. La supresión del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal es mínima. Su indicación primordial es la de sustituir o disminuir la corticoterapia oral.

Dosis: De 200 a 750 mcg (γ) dos veces al día. Se recomienda, antes de la pubertad no sobrepasar los 600 mcg y durante la pubertad no sobrepasar los 400 mcg. La duración del tratamiento no está estipulada, habiendo de ser la menor posible.

TRATAMIENTO DE FONDO

Orientado a la eliminación de factores desencadenantes, a la protección de las vías aéreas hiperreactivas y a la disminución de esta hiperreactividad.

El arsenal terapéutico de fondo queda plasmado en la siguiente lista:

- Control ambiental (acaricidas).
- Fisioterapia respiratoria.
- Cromoglicato disódico.
- Nedocromil sódico.
- Glucocorticoides (orales, inhalados).
- Ketotifeno.
- Antihistamínicos.
- Teofilina de liberación retardada.
- Inmunoterapia específica.

Los dos primeros apartados han sido tratados más arriba y no deben faltar nunca como primera alternativa al tratamiento farmacológico de fondo que se plantea a continuación en las diferentes edades.

Niños mayores de 5 años y adolescentes.

CROMOGLICATO en cápsulas con polvo para inhalar (4 cápsulas al día).
 NEDOCROMIL en ACP (sólo mayores de 6 años). (2 pulsaciones de 2 a 4 veces al día).
 GCI.
 GC ORALES.

Niños de 2 a 5 años.

CROMOGLICATO: 2 a 4 años: solución para nebulizador (una ampolla, 4 veces al día).
 4 a 5 años: cápsulas con polvo para inhalar (Igual dosis).
 GCI.
 GC ORALES.

Niños menores de 2 años.

CROMOGLICATO en solución para nebulizador (Igual dosis).
 GCI.
 GC ORALES: De 0 a 18 meses poco/muy poco efectivos.

En el caso de utilizar *teofilinas de liberación retardada*, en el tratamiento de fondo, es preciso tener en cuenta una serie de circunstancias: la dosis inicial es de 8 a 12 mg./Kg./dosis, repetida dos veces al día, practicando siempre niveles de teofilinemia para evitar una infra o una sobredosificación. Considerar que hay una serie de factores que influyen en el aclaramiento de la teofilina, y así aumentan los niveles de teofilinemia: una dieta rica en hidratos de carbono, la administración de trioleandomicina y de eritromicina y la vacuna antigripal, y disminuyen los niveles de teofilinemia el consumo de tabaco y una dieta rica en proteínas. Finalmente, recordar que no se adquieren niveles útiles en sangre hasta el tercer o cuarto día del inicio del tratamiento (C. Molina, 1984).

Inmunoterapia específica. Este procedimiento, que es, por definición, el único tratamiento etiológico de la alergia, ha sufrido un descenso espectacular en los últimos años, pasando de ser el tratamiento «princeps» a uno más en la lista de los medicamentos preventivos.

La *inmunoterapia específica (IE)* intenta la consecución de una disminución de la sensibilidad alérgica mediante la inyección de dosis subclínicas de un alérgeno. Su mecanismo de acción aún no está totalmente definido, si bien parece claro que provoca el desarrollo de anticuerpos bloqueantes del tipo IgG; disminuye la sensibilidad de las células mediadoras ante el alérgeno y disminuye la respuesta específica IgE ante el alérgeno. La eficacia e inocuidad de la inmunoterapia en las enfermedades alérgicas están siendo recientemente cuestionadas, si bien su uso adecuado, con indicaciones bien precisas y las lógicas precauciones ante este tipo de terapia hacen de ella una alternativa viable en el tratamiento de los problemas respiratorios de causa alérgica en el paciente pediátrico.

La IE es uno de los tratamientos más frecuentemente administrados en Alergología, y en Estados Unidos, por ejemplo, es tratamiento de primera elección en los adolescentes. Sin embargo, la publicación de artículos referentes a reacciones adversas sistémicas, incluso mortales, debidas a esta técnica, el efecto útil de tratamientos convencionales actuales y, en nuestro país, el encarecimiento notable para los usuarios de la Seguridad Social, han provocado un declive en la utilización de esta terapéutica, que ha hecho preguntarse a algunos autores: «Es la IE un tratamiento del pasado?» (Bousquet y Michel, 1989).

Criterios para la puesta en marcha de una IE

- Identificación del o de los antígenos responsables.
- Valoración de la gravedad y duración del asma.
- Valoración de la eficacia del tratamiento convencional.
- Revisión periódica de su eficacia en cada caso.

La *vía de administración* es la subcutánea, inyectando la dosis muy lentamente y aplicándola en la cara de extensión del brazo a unos ocho centímetros por encima del codo. La administración de las dosis debe hacerse *siempre* bajo control médico, quien valorará la existencia de circunstancias que impidan la aplicación de las dosis en aquel momento. Se deberá disponer de un botiquín antishock ante la aparición de reacciones que no son raras. Para la ampliación de estos criterios me remito a la publicación de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica, «Normativa sobre Inmunoterapia en enfermedades alérgicas». La *duración* de la IE se ha de individualizar, y en términos generales será de no menos de tres a cinco años, habiendo estado asintomático el paciente durante al menos dos años.

BIBLIOGRAFIA

1. PRANDI, F.; MILNER, A. D.; GREENOUGH, A.; GONZÁLEZ TRAPOTE, L.; MEYER, B.; SCHEINMANN, P. I.: *Forum Internacional de Asmología Pediátrica*. Prous Ed. Barcelona, 1989.
2. JENKINSON, D.: *Management of childhood asthma in general practice*. En: Milner A. D. (Ed.), «Childhood asthma: Diagnosis, treatment and management» Martín Dunitz, London, 1987; pp. 109-116.
3. FREW, A.; MAC FARLANE, J. T.: *Poor inhaler technique may be perpetuated by clinical staff*. Practitioner. 1984; 228: 883.
4. NEWHOUSE, M. T.; DOLOVICH, M. B.: *Control of asthma by aerosols*. New. Engl. J. Med.; 1986; 315: 870-874.
5. REED, C. E.: *Aerosols in chronic airway obstruction* New. Engl. J. Med. 1986; 315: 888-889.
6. REISER, J.; EARNER, J. O.: *Inhalation treatment for asthma*. Arch. Dis. Child; 1986; 61: 88-94.
7. BIDAT, E.; DE BLIC, J.; SCHEINMANN, P. et als.: *Nebulisations de Beta-2 Adrenergiques a domicile dans l'asthme severe de l'enfant*. Arch. Fr. Pediatr., 1987; 27: 35-37.
8. LEVISON, H.; REILLY, P. A.; WORSLEY, G. H.: *Spacing devices and metered-dose inhalers in childhood asthma*. J. Pediatr. 1985; 107: 662-668.
9. PEDERSEN, S.: *Optimal use of tube spacer aerosols in asthmatic children*. Clin. Allergy, 1985; 15: 473-478.
10. HENRY, R. L.; MILNER, A. D.; DAVIES, J. G.: *Simplified drug delivery system for use by young asthmatics*. Br. Med. J.; 1983; 286: 2021.
11. LEE, J.; EVANS, H. E.: *Aerosol bag for administration of bronchodilators to young asthmatic children*. J. Pediatrics; 1984; 73 (2): 230-232.
12. BIDAT, E.; DE BLIC, J.; SCHEINMANN, P. et als.: *Asthme severe de l'enfant. Interet des nebulisations de salbutamol a domicile*. Press Med.; 1986; 5: 1050.
13. GONZÁLEZ TRAPOTE, L.: *Terapéutica antiastmática por inhalación*. An. Esp. Pediatr.; 1990; 33, 541: 46-48.
14. PAUPE, J.; SCHEINMANN, P.: *Tratamiento del asma del niño*. Mta- Pediatría; 1991; 12: 193-223.
15. DE BLIC, J.; SCHEINMANN, P.: *Los tratamientos del asma por inhalación*. Pediatría Rural; 1991; 21, 184: 7392-7396.
16. GONZÁLEZ TRAPOTE, L.: *Reacción asmática: Tratamiento preventivo*. 14.º Curso de Pediatría Extrahospitalaria: «Protocolos terapéuticos. Hospital San Rafael». Barcelona, 1987.
17. PAUPE, J.; SCHEINMANN, P.: *Allergologie pediatrique*. Médecine-Sciences. Flammarion. París, 1988.
18. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ALERGOLOGÍA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA: *Normativa sobre inmunoterapia en enfermedades alérgicas*. Fundación de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Madrid. 1990.
19. PRANDI, F.; PATY, E.; SCHEINMANN, P.; MEYER, B.; GONZÁLEZ TRAPOTE, L.; PELÁEZ, A.; TORRES, J. M.: *II Forum Internacional de Alergología y Asmología Pediátricas*. Prous Ed. Barcelona, 1990.
20. ARMENIO, L.: *El nedocromil sódico: Un avance terapéutico en el asma infantil. Experiencia multicéntrica italiana*. III Forum Internacional de Asmología y Alergología Pediátricas. Prous Ed. Barcelona. 1991; pp. 37-44.
21. HULTQUIST, CH.: *Nuevas técnicas de inhalación de broncodilatadores*. III Forum Internacional de Asmología y Alergología Pediátricas. Prous Ed. Barcelona. 1991; pp. 47-53.
22. BOUSQUET, J.; MICHEL, F. B.: *Specific immunotherapy: A treatment of the past?*. ACI News; 1989; 1: 7-10.
23. BOUSQUET, J.; MICHEL, F. B.: *Specific immunotherapy: A treatment of the past?*. ACI News. 1989; 1: 7-10.
24. COMITÉ DE INMUNOTERAPIA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ALERGOLOGÍA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA: *Manejo práctico de la inmunoterapia*. Rev. Esp. Alergol. Inmunol. Clin. 1988; 3: 133-140.
25. COMMITTEE ON SAFETY OF MEDICINE: *Desensitizing vaccines*. Br. Med. J. 1986; 293: 948.