

## Estado actual de la inmunoterapia específica

I. ALVAREZ SUÁREZ Y D. GONZÁLEZ-LAMUÑO

Todo pediatra al encontrarse con un niño asmático ha de tener siempre presente que se trata de un ser en desarrollo y crecimiento y por tanto, más vulnerable y expuesto a ciertas agresiones y transgresiones que un organismo ya conformado y desarrollado como puede ser el del adulto.

Ante un niño con crisis asmáticas, el pediatra alergólogo debe plantearse dos objetivos principales:

1.º Evitar nuevos episodios similares que puedan condicionarle una disminución psicofísica irrecuperable, por la reiteración del proceso mediante un tratamiento etiológico o causal.

2.º Yugular las crisis agudas sin producir efectos patogénicos en el paciente mediante un tratamiento sintomático correcto.

En alergología, como en cualquier rama de la medicina lo idóneo es instaurar un tratamiento etiológico o causal. En la actualidad la inmunoterapia o hiposensibilización específica, constituye el principal y casi exclusivo método eficaz que dispone el alergólogo para llevar a cabo un adecuado tratamiento etiológico. La inmunoterapia va dirigida a modificar la respuesta inmunológica anormal del paciente alérgico con el fin de controlar parcial o defini-

tivamente su proceso. Deberá ir siempre unida a una desalergenización adecuada de su entorno y un tratamiento sintomático correcto.

El término de inmunoterapia fue introducido por Norman y Lichtenstein en 1978 (33) para designar el tratamiento de las enfermedades alérgicas mediadas por IgE, mediante la inyección del alérgeno desencadenante que induce cambios inmunológicos, humorales (anticuerpos) y celulares (linfocitos T, mastocitos, basófilos) cada vez mejor conocidos (6).

Entendemos por inmunoterapia (IT), la administración generalmente por vía subcutánea (ocasionalmente oral o nasal), del antígeno o antígenos (a dosis crecientes y concentraciones variables) al que el paciente está sensibilizado, hasta llegar a la dosis terapéutica o de mantenimiento, en ciertos casos a la dosis máxima tolerada.

La inmunoterapia se viene utilizando en el tratamiento de pacientes alérgicos desde los comienzos del siglo XX, ya en 1911, NOON (32) y FREEMAN (15) inyectan extracto de polen de hierbas en pacientes con polinosis (Fiebre del heno) a dosis crecientes, aportando resultados benéficos.

## EFICACIA DE LA INMUNOTERAPIA

El empleo de la inmunoterapia en el tratamiento del asma infantil ha sido y sigue siendo motivo de ciertas controversias. Sin entrar en un debate académico intentaré plasmar una visión aséptica del problema. «No es raro escuchar o leer frases lapidarias de rechazo total o de admiración ferviente de la inmunoterapia. Esto en general es debido al desconocimiento de la enfermedad alérgica, el substrato inmunológico de la misma, los mecanismos inmunes de como actúa la inmunoterapia, o los resultados de la misma en estudios randomizados, doble ciego que en la actualidad existen en número suficiente como para avalar la eficacia de la inmunoterapia, cuando esta bien indicada, correctamente efectuada y controlada la tolerancia a la misma» (29).

El primer estudio controlado que demostró la eficacia de la inmunoterapia en el asma fue realizado por FRANCKLAND y AUSTIN en 1954 (14). Desde entonces han aparecido múltiples publicaciones que constatan que, con una buena selección de pacientes y utilizando antígenos de buena calidad (purificados, estandarizados y medidos en UI o UB) la inmunoterapia es altamente eficaz.

Existen trabajos que contradicen esta eficacia de la inmunoterapia y es necesario llegar a los estudios de DREBORG (12) en 1986, donde constata el hecho de que los estudios donde la inmunoterapia no resulta superior al placebo se habían utilizado extractos de baja potencia, no estandarizados e inestables. No debería por tanto ponerse en tela de juicio la efectividad de la inmunoterapia como principio terapéutico sino la calidad de los antígenos empleados y las indicaciones de la misma (3).

Aparte de los diferentes criterios de selección de pacientes, utilizar antígenos de

baja calidad y potencia, se puede observar al analizar estas publicaciones, que no se ha tenido siempre en cuenta al evaluar el fracaso terapéutico de la inmunoterapia otros factores de gran importancia:

— La propia heterogeneidad etiopatogénica del asma (ácaros, polvos, epitelios, mohos/edema, inflamación, broncoespasmo).

La posible influencia de diversos factores epidemiológicos (tipo de lactancia, edad del comienzo de los síntomas, sexo, antecedentes familiares, psiquismo del paciente, nivel socio cultural de la familia, características de la vivienda, procedencia y situación geográfica del paciente (31).

— La existencia de pacientes polisensibilizados (ácaros + hongos + pólenes) que interfieren la sintomatología del enfermo (18).

— La falta de un diagnóstico diferencial con otros procesos concomitantes como sinusitis, reflujo gastroesofágico, a los que por fin se les empieza a dar importancia.

— La dificultad para poder valorar objetivamente la realización de un control ambiental correcto o incorrecto por parte del paciente y que consideramos porcentualmente tan importante como la inmunoterapia en si.

El Comité de Inmunoterapia de la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica (4) analiza los 245 estudios clínicos sobre inmunoterapia específica aparecidos en las cinco revistas internacionales especializadas más citadas en el Scientific Citation Index a lo largo de los cinco últimos años (1986-1990) llegando a las siguientes conclusiones:

— La Inmunoterapia, con 245 artículos publicados en un periodo de cinco años y en tan sólo cinco revistas interna-

cionales especializadas, constituye uno de los objetivos de mayor interés científico por parte de los especialistas en Alergia e Inmunología Clínica.

— Más del 50 % de la investigación clínica en inmunoterapia realizada en los últimos cinco años ha sido llevada a cabo por grupos clínicos europeos.

— El diseño doble-ciego, utilizando placebo, ha sido bastante habitual en la investigación clínica referida a la inmunoterapia en los últimos cinco años y los resultados obtenidos no dejan lugar a dudas a cerca de su eficacia.

— La inmunoterapia específica del paciente alérgico, como muchísimos otros procedimientos terapéuticos, ha sido utilizada durante varias décadas sin que existieran estudios clínicos controlados que demostraran su eficacia. En la actualidad, la existencia de estos trabajos es indiscutible.

#### EFICACIA DE LA INMUNOTERAPIA EN PEDIATRÍA

Los primeros estudios sobre inmunoterapia en pediatría están plagados de problemas de diseño experimental y es necesario llegar a 1971 (21) para encontrar un estudio que reúna las condiciones requeridas para ser tenido en cuenta. AAS estudia 52 niños tratados con polvo doméstico frente a 28 niños placebo, encuentra un aumento de la reactividad bronquial, pero una reducción estadísticamente significativa de los síntomas en los niños tratados con extracto activo del polvo doméstico con respecto a los pacientes que recibieron placebo. Desde entonces y a lo largo de estos veinte últimos años diversos trabajos aparecidos en la literatura mundial avalan la eficacia de la inmunoterapia en pediatría.

Siguiendo los criterios de selección de ERIKSON (13) y BOUSQUET (8) hemos hecho una recopilación (Tabla I) intentando

TABLA I. EFICACIA DE LA INMUNOTERAPIA EN NIÑOS ASMÁTICOS. ESTUDIOS CONTROLADOS CON PLACEBO QUE DEMUESTRAN LA EFICACIA DE LA INMUNOTERAPIA

AUTORES	AÑO	ALERGENO	DURACIÓN DEL ESTUDIO	N.º DE CASOS		RESULT.	DIF. SIGN.
				Tratad.	Placebo		
JOHNSTONE y Cols.	1968	Mezcla	3 años	67	63		+
AAS, K. (2)	1971	Polvo	3 años	52	28	Clin + Prov +	+
TUCHINDA y Cols.	1973	Mezcla	1 año	10	5		+
TAYLOR	1974	Ácaros	2 años	27	12		+
BRULE	1978	Polen	2 años	30	17		+
WARNER y Cols. (49)	1978	D. Pteron.	1 año	51	24	Clin + Prov +	+
SMITH y Cols. (41)	1982	D. Pteron.	1 año	30	28	Clin +	+
TRICE y Cols. (35)	1984	D. Pteron.	2 años	27	24	Clin + Prov +	+
WAHN y Cols. (48)	1988	D. Pteron.	2 años	24	20	Clin + Prov +	+
Van BEVER y Cols. (46)	1989	D. Pteron.	1 año	10	9	Clin +	+

recoger los estudios realizados exclusivamente en niños asmáticos controlados con placebo en los que se demuestra claramente la eficacia de la inmunoterapia.

Los resultados más llamativos los encontramos a partir de los estudios de WARNER 1978 (49), PRICE 1984 (35) y WAHN 1988 (48) que demuestran una reducción evidente de los síntomas clínicos, una mejoría de la función pulmonar, así como una reducción de la medicación requerida y de las reacciones tardías frente a la provocación bronquial con el extracto del ácaro.

#### MECANISMO DE ACCIÓN DE LA INMUNOTERAPIA

En realidad deberíamos hablar de mecanismos ya que con el paso del tiempo se han podido comprobar distintos cambios inmunológicos en los pacientes que reciben inmunoterapia con alérgenos, pero todavía no es posible determinar el mecanismo preciso por el que se alivian los síntomas en casos concretos.

Posiblemente el resultado de la inmunoterapia se deba a la conjunción de estos fenómenos y otros no aclarados por el momento. (Tabla II).

Se han propuesto algunas posibilidades no excluyentes entre sí, que incluyen:

1. Aparición de antígenos IgG, alérgeno específicos, con capacidad bloqueante «in vitro», que permanecen aumentados mientras persista la inmunoterapia.
2. Dejan de producirse las oscilaciones en el nivel de IgE, alérgeno-dependientes. Aumento inicial de la IgE específica, disminuyendo gradualmente en el curso de la misma.
3. Aumento del número o la actividad de los linfocitos supresores alérgeno específicos (células T supresoras).

4. Disminución de la capacidad de los mastocitos y basófilos para liberar histamina, al contacto con el alérgeno.

TABLA II. CAMBIOS INMUNOLÓGICOS OBSERVADOS DURANTE LA INMUNOTERAPIA

- 
1. FORMACIÓN DE ANTICUERPOS BLOQUEANTES (IgG4)
  2. DISMINUCIÓN DE LA IgE TOTAL Y ESPECÍFICA
  3. AUMENTO DE LINFOCITOS Y SUPRESORES (CÉLULAS SUPRESORAS ESPECÍFICAS) ALERGENOESPECÍFICAS
  4. DISMINUCIÓN DE LA LIBERACIÓN DE MEDIADORES
  5. OTROS CAMBIOS:
    - Aumento de anticuerpos específicos IgA o IgG en secreciones.
    - Reducción in vitro de la respuesta de los linfocitos a los alérgenos.
    - Disminución de F.Q.E. y F.Q.N.
- 

#### *Formación de anticuerpos bloqueantes*

Esta hipótesis se basa en que los anticuerpos bloqueantes descubiertos por COOKE (9), LOVELESS (27) se unirán al antígeno (alérgeno) antes de que este alcance la IgE específica previamente fijada a la célula (mastocito) con lo que no se llevaría a cabo la liberación de mediadores. Los últimos estudios de laboratorio demuestran que los mediadores bioquímicos, liberados tras la respuesta inmunológica son la histamina, factores quimiotácticos, factores activadores de plaquetas, prostaglandinas, enzimas y leucotrienos (sustancias de reacción lenta de la anafilaxia) (23) (50).

La inyección de dosis repetida de alérgenos dan lugar a la aparición de anticuerpos específicos de la clase IgG, capaces de bloquear «in vitro» al antígeno. La cantidad de anticuerpos bloqueantes produci-

dos es proporcional a la dosis de antígeno administrado (25). La concentración de tales anticuerpos no aumenta hasta que no se ha alcanzado una dosis adecuada de inmunoterapia, sin importar cuanto se aumente la dosis en posteriores administraciones (10).

El título sérico de los anticuerpos bloqueantes de tipo IgG que se producen tras la inmunoterapia se pueden correlacionar razonablemente (aunque no absolutamente) con la mejoría clínica (26) (20) especialmente en aquellas circunstancias en que el alérgeno se distribuye por vía sanguínea (veneno de himenópteros) (17). Sin embargo pueden darse distintas posibilidades: Títulos altos con escasa mejoría clínica, buena mejoría con títulos bajos y mejoría paralela a los títulos de IgG alcanzados (34), por el contrario la terapia a dosis bajas es incapaz de inducir un incremento de anticuerpos IgG y por tanto de conseguir una respuesta clínica cuantificable que no difiere esencialmente de la terapia con placebo (47).

A medida que se va administrando la inmunoterapia la mayor parte de los pacientes comienzan a fabricar anticuerpos IgG1, produciéndose un cambio gradual a IgG4 en el curso del tratamiento (1) (45).

Recientemente se ha podido demostrar que la administración de suero hiperinmune junto con el alérgeno puede inhibir la aparición de reacciones adversas durante la inmunoterapia, demostrándose que los anticuerpos IgG pueden evitar los síntomas clínicos al menos durante un corto período de tiempo (7) (30).

#### *Disminución de la IgE específica*

La elevación transitoria de los anticuerpos IgE específicos, tras la exposición polínica estacional que se observa en los individuos polínicos sin tratamiento, deja de producirse en los pacientes que han sido

sometidos a inmunoterapia e incluso, con el tiempo el nivel de IgE desciende.

Al igual que ocurre con otras respuestas inmunes, la producción de IgE por las células plasmáticas está regulada por complejas interacciones entre células presentadoras de antígenos, células T-helper o cooperadoras (Th) y células T supresoras (Ts) (22) (19). Los pacientes atópicos pueden tener una alteración de uno o más de estos mecanismos reguladores, produciéndose una respuesta inapropiada de IgE (anticuerpo) frente a distintos alérgenos ambientales (42) (40).

Durante la inmunoterapia disminuye el esperado aumento de anticuerpos IgE tras la exposición ambiental al alérgeno y se produce una lenta disminución durante algunos años de los niveles de IgE específica (10).

#### *Aumento de la actividad de linfocitos T supresores*

En la década de los setenta, TADA (43) demostró claramente que las células T controlaban la producción de IgE. La respuesta de IgE se halla bajo el control de células T, tanto supresoras (Ts) como cooperadoras o helper (Th). Al inmunizar ratas, estas mostraron un aumento de los títulos de IgE que llegaron a un máximo al cabo de 5-10 días y se normalizaron a los largo de seis semanas. En las ratas, TADA encontró un factor soluble (aislado de T-linfocitos) que es capaz de suprimir la síntesis de IgE y KATZ (21) ha encontrado en el suero humano factores que actúan sobre la síntesis de IgE.

Se ha sugerido por tanto que la estimulación específica de células Ts pueda ser responsable de la supresión de la síntesis de IgE durante la inmunoterapia con alérgenos. En humanos se han encontrado células Ts antígeno-específicas en pacientes tratados con inmunoterapia con alérgenos,

pero no en sujetos con controles no tratados (38) (44).

#### *Disminución de la liberación de mediadores*

Según pudo demostrar LICHTENSTEINS y cols. 1968 (25) los basófilos los pacientes sometidos a inmunoterapia se hacen menos reactivos a la acción del antígeno, de tal manera que se muestran incapaces de liberar histamina cuando se incuban con el mismo. Este fenómeno no es demostrable en todos los pacientes sometidos a inmunoterapia, pero se correlaciona bien con el grado de mejoría de los síntomas clínicos (39) (36).

#### SEGUIMIENTO Y CONTROL DE LA INMUNOTERAPIA

No se ha descrito ningún parámetro ni técnica «in vitro» que, por sí solo sea capaz de correlacionar los resultados de la inmunoterapia.

Cifras de IgG: Se ha observado un aumento de la IgG específica en la mayoría de los pacientes que recibían inmunoterapia con alérgenos estandarizados. Puede ser utilizado como un indicador de que el paciente ha recibido dosis relativamente altas de IT (16) (11), pero no como indicador de la eficacia clínica.

Una prolongada exposición al alérgeno o inyecciones repetidas del alérgeno producen una respuesta IgG4. Se ha sugerido que unos niveles de IgG4 después de tres meses de tratamiento con IT, o al comienzo de la misma se correlaciona con un pobre resultado de la misma (28).

Cuantificación de IgE: En los enfermos alérgicos no tratados con inmunoterapia lo habitual es la continua elevación de las tasas de IgE, mientras que en los tratados hay una tendencia al freno de ese aumen-

to (5). Sus cambios indican meramente la respuesta inmunológica ante el Ag. No tienen correlación con la respuesta clínica.

Mejor correlación con la respuesta clínica parece tener la disminución de la liberación de histamina (24) y de factores quimiotácticos de eosinófilos (FQE) y de neutrófilos (FQN) observada tras la inmunoterapia (37).

#### EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LA INMUNOTERAPIA

Valoramos retrospectivamente la evolución clínica de 50 niños diagnosticados de Asma Bronquial Extrínseca (mediada por IgE) veinticuatro meses después de haber iniciado su programa de inmunoterapia.

La muestra de pacientes está integrada por 33 varones y 17 hembras con edades comprendidas entre 2 1/2 y 7 años (media de edad 4 9/12 años) correspondiente a enfermos valorados por primera vez en nuestra unidad durante el segundo semestre de 1989.

El diagnóstico y selección de pacientes se realizó tras el estudio de las características de la vivienda y su entorno, sintomatología observada en relación con la enfermedad, anamnesis detallada y examen físico, pruebas cutáneas por duplicado (prick y escarificación) IgE total e IgE específica, PEF, eosinofilia nasal y sanguínea. Estudio de parásitos, frotis, mantoux y así como radiología de tórax, senos y lateral de cuello, opcionalmente valoración inmunológica complementaria. Fueron excluidos del estudio aquellos pacientes con medicación concomitante así como los que habían recibido inmunoterapia previa. Todos los pacientes recibieron las mismas normas de control ambiental con las particularidades propias de cada caso tratando previamente al comienzo de la inmunoterapia la patología acompañante, generalmente focos O.R.L.

Antes de comenzar el tratamiento se familiariza a los pacientes, preferentemente a la madre, con el manejo de la inmunoterapia entregándoles el informe con la dosificación individualizada de cada paciente así como normas de desalerginización ambiental y administración de inmunoterapia. Los pacientes fueron revisados cada seis meses, estudios de control alérgico cada doce y sometidos a inmunoterapia con extractos depot de los tres laboratorios con los que se trabajaba en ese momento en la unidad.

De los resultados del estudio podemos concluir:

1) Existe una demora desde el comienzo de las crisis hasta el inicio de la inmunoterapia de veinticuatro meses.

2) La mayoría de los pacientes del estudio (92 %) habían comenzado sus crisis antes de los cinco años existiendo un pico de inflexión entre el 3.º-4.º año, con una relación varones/hembras de 2/1, no existiendo diferencias en cuanto a la evolución con respecto al sexo.

3) La totalidad de los pacientes presentaban una sensibilización a ácaros, de los cuales el 54 % lo eran exclusivamente a ácaros, del 46 % restante destacamos que un 14 % tenían sensibilización conco-

mitante a pólenes, cifra muy significativa si tenemos en cuenta la edad del grupo.

4) Antes del comienzo de la inmunoterapia el número de crisis al año era de 8,86 de media (1 crisis cada 1,3 meses). Casi la mitad de los pacientes (44 %) presentaban al menos una crisis mensual y solo el 16 % presentaban tres crisis al año.

5) Al año de tratamiento el número de crisis había descendido a 2,76 de media, el 24 % de los pacientes no había presentado ninguna crisis y en el 54 % de los pacientes había descendido a más de la mitad el número de crisis.

6) A los dos años de iniciado el tratamiento el número de crisis había descendido de 8,86 a 1,64 crisis por año y el 62 % de los pacientes no había tenido ninguna crisis asmática.

7) Del 54 % de los niños alérgicos a ácaros exclusivamente y que no tenían focos O.R.L. sobreañadido el 77,7 % no habían tenido crisis asmáticas durante los veinticuatro meses.

8) Del 34 % que aun presentan crisis a los veinticuatro meses de tratamiento, casi la mitad (47 %) presentaban únicamente una crisis al año y el 31 % el número de crisis era de tres o más.

#### NORMAS PARA LA ADMINISTRACIÓN DE INMUNOTERAPIA

PERSONA QUE PRESCRIBIRÁ LAS VACUNAS. Nunca otra persona que no sea Especialista en Alergología.

PERSONA QUE CONTROLARÁ LAS VACUNACIONES. Nunca otra persona que no asista a consulta con el paciente, apuntando en la tarjeta adjunta el día de administración y dosis administrada.

PERSONA QUE ADMINISTRARÁ LAS VACUNAS. Nunca otra persona que no esté Titulada en Enfermería, A.T.S., Practicante, etc.

##### 1. PRESENTACIÓN: FRASCOS CON UN NÚMERO DE ORDEN

Se elaboran a distintas diluciones y concentraciones para cada paciente dependiendo de su sensibilidad, con su orden de aplicación que hemos de seguir si queremos evitar reacciones adversas.

## 2. CONSERVACIÓN: NEVERA EXCLUSIVAMENTE

Siempre en nevera entre 3 y 4 grados evitando la congelación. Aconsejamos mantenerlas en la parte inferior de la nevera, lejos del congelador.

## 3. ZONA DE APLICACIÓN: BRAZO EXCLUSIVAMENTE

En la zona externa del brazo, a mitad de distancia entre el codo y el hombro que es donde la envoltura muscular es más gruesa y resistente y por tanto menos posibilidades de atravesarla.

## 4. VÍA DE ADMINISTRACIÓN: SUBCUTÁNEA EXCLUSIVAMENTE

Subcutánea lenta, ni intradérmica que puede producir tumefacciones y enquistamientos, ni intramuscular que tiene el riesgo de inyectar en un vaso, con peligro de reacciones adversas.

## 5. PREMISAS PARA UNA ADMINISTRACIÓN CORRECTA

*Agitar suavemente el contenido del frasco* antes de su administración para evitar que las últimas dosis sean más concentradas.

*Aspirar previamente antes de su administración* asegurando que no se está inyectando en vaso.

*Administrar lentamente* la vacuna para que sea menor el dolor y la tumefacción. Localmente administrar hielo.

## 6. DOSIS A ADMINISTRAR: DISTINTA EN CADA PACIENTE

Las dosis serán crecientes, comenzando siempre por el frasco más diluido y siguiendo la pauta de administración preestablecida por el especialista en alergología que será distinta para cada paciente, en función de la edad, peso sensibilidad, pureza y tipo de extracto, estación del año, etc.

## 7. HORA DE APLICACIÓN

Se evitará la administración de su extracto en las horas próximas a las comidas, nunca antes de ir a la cama y mucho menos cuando el niño está dormido.

## 8. LUGAR DE ADMINISTRACIÓN

Nunca fuera de un consultorio, donde permanecerá *en observación por espacio de 30 minutos*, evitando ejercicios físicos.

## 9. INTERRUPCIÓN DE LAS VACUNAS

Se retrasará momentáneamente su administración en caso de proceso febril (superior a 38°) o insuficiencia respiratoria, hasta que el paciente lleve 24 horas sin fiebre o sin fatiga.

Si al ir aumentando la dosis existe la duda de algún tipo de reacción se repetirá la dosis que toleró con anterioridad. No podrá ponerse la dosis siguiente si no toleró perfectamente la anterior.

## 10. PAUTA ANTE UNA REACCIÓN A LA VACUNA

Si presentase reacción a una dosis de vacuna se administrará *Adrenalina* por vía subcutánea en zona próxima a la inyección. (Dosis de 0,01 c.c. por kilo). No sobrepasará los 0,20 c.c.-0,30 c.c., que se repetirá siempre a los 15 minutos.

Aplicar un torniquete por encima del lugar de la inyección.

Ejemplos: Paciente de 15 Kgrs. = 0,15 c.c. De 20 Kgrs. = 0,20 c.c. De 25 Kgrs. = 0,25 c.c.  
De 30 Kgrs. = 0,30 c.c.

## BIBLIOGRAFIA

1. AALBERSE, R. C.; DIEGER, P. H.; KNUL-BRETHOVA, V.; VOOREN, P.; AALBERSE, M.; VAN LEEUVEN, J.: *IgG4 as a blocking antibody*. Clin. Rev. Allergy 1983; 1: 289-302.
2. AAS, K.: *Hyposensitization in house dust allergy asthma*. Acta Paediatr. Scand. 1971; 60: 264-283.
3. AAS, K.: *Adequate clinical trials of immunotherapy*. Allergy 1982; 37: 1-14.
4. ÁLVAREZ CUESTA, E.; BOQUETE, M.; CADAHIA, A.; CARRILLO, T.; CORTÉS, C.; DÍAZ, P.; FERNÁNDEZ-TAVORA, L.; GOZALO, F.; HERNÁNDEZ, J.; LAHOZ, C.; MARTÍN, S.; MARTÍNEZ, J.; MUÑOZ, D.; y RICO, P.: *La inmunoterapia a través de sus publicaciones: Análisis de los últimos cinco años (1986-1990)*. Rev. Esp. Alergol. Immunol. Clin. 1992; 7: 55-64.
5. BLANCO QUIRÓS, A.: *Mecanismos inmunológicos de la inmunoterapia*. An. Esp. Ped. 1992; 36, S, 49: 53-56.
6. BONINI, S.; ADRIANI, E. L.; ADABBO, A. y CIAFRE, E.: *Mechanisms of immunotherapy*. Rev. Esp. Alerg. e Inmunol. Clin. 1991; 6, 1: 21-26.
7. BOUSQUET, J.; FONTEZ, A.; AZVAR, R.; ROBINET-LEVY, M. and MICHEL, F. B.: *Combination of passive and active immunosensitization in honeybee venom immunotherapy*. J. Allergy Clin. Immunol. 1987; 79: 947-954.
8. BOUSQUET, S.; HEJJAOU, A.; y MICHEL, F. B.: *Specific immunotherapy in asma*. J. Allergy Clin. Immunol. 1990; 85: 292-305.
9. COOKE, R. A.; BARNARD, J. H.; HEBALD, A.; STULL, A.: *Serological evidence of in immunity with coexisting sensitization in a type of human allergy*. J. Exp. Med. 1924; 62: 733.
10. CRETICOS, P. S.; VAN METRE, T. E.; MARDINEY, M. R. et al.: *Dose response of IgE and IgG antibodies during ragweed immunotherapy*. J. Allergy Clin. Immunol. 1984; 73: 94-104.
11. DJURUP, R.: *The subclass nature and clinical significance of the IgG antibody response in patients undergoing allergen-specific immunotherapy*. Allergy 1985; 40: 469-483.
12. DREBORG, S.: *The great debate: Immunotherapy and asthma*. Clin. Allergy 1986; 16: 271-276.
13. ERICKSON, N.: *Allergy diagnosis and specificity therapy in asthma*. Eur. J. Respir. Dis. 1984; 65: 139-159.
14. FRANCKLAND, A. W.; AUSTIN, R.: *Prophylaxis of summer hay fever and asthma: A controlled trial comparing crude grass pollen extracts with the isolated main protein component*. Lancet, 1954; 1055-1057.
15. FREEMAN, J.; NOON, L.: *Further observations on the treatment of hay fever by hypodermic inoculations of pollen vaccine*. Lancet 1911; 2: 814-817.
16. GOLDEN, D. B. K.; MEYERS, D. A.; KAGEY-SOBOTKA, A.; VALENTINE, M. D.; LICHTENSTEIN, L. M.: *Clinical relevance of the venom-specific immunoglobulin G antibody level during immunotherapy*. J. Allergy Clin. Immunol. 1982; G: 484-494.
17. GRAFT, D. F. y SCHUBERT, K. C.; KAGEY-SOBOTKA, A. et al.: *Assessment of prolonged venom immunotherapy in children*. J. Allergy Clin. Immunol. 1987; 80: 162-166.
18. HILL, D. J.; HOSKING, C. S.; SHELTON, M. J.; TURNER, M. W.: *Failure of hyposensitization in treatment of children with grass pollen asthma*. Br. Med. J. 1982; 284: 306-309.
19. ISHIZAKA, K.: *IgE binding factors and regulation of the IgE antibody response*. Ann. Rev. Immunol. 1988; 6: 513-534.
20. JUNIPER, E. F.; O'CONNOR, J.; ROBERTS, R. S. et al.: *Polyethylene glycol- Modified ragweed extract: Comparison of two treatment regimens*. J. Allergy Clin. Immunol. 1986; 78: 851-856.
21. KATZ, D. H.; ZURAW, B. L.; CHEN, P.; COHEN, P. A. and O'HAIR, C. M.: *Human IgE antibody synthesis in vitro*. Proceedings of the XI International Congress of Allergology and Clinical Immunology. Londres 1982. Editado por Kerr y Kanderton. Londres 1983.
22. KISHIMOTO, T.: *IgE class specific suppressor T cells and regulation of the IgE response*. Prog. Allergy 1982; 32: 265-317.
23. LEWIS, R. A.; AUSTEN, K. F.: *Mediation of local homeostasis and inflammation by leukotrienes and other mast cell dependent compounds*. Nature 1981; 293: 103-108.
24. LIAO, T. N. y HSIEH, K. H.: *Altered production of histamine releasing factor (HRF) activity, and responsiveness to HRF after immunotherapy in children with asthma*. J. Allergy Clin. Immunol. 1990; 86: 894-901.
25. LICHTENSTEIN, L.; NORMAN, P.; and WINKENWERDER, W.: *Clinical and in vitro studies on the role of immunotherapy in ragweed hay fever*. Am. J. Med. 1968; 44: 514.
26. LICHTENSTEIN, L. M.; NORMAN, P. S.; WINKENWERDER, W. L.: *A single year immunotherapy for ragweed hay fever: Immunologic and clinical studies*. Ann. Intern. Med. 1971; 75: 663-671.
27. LOVELESS, M. H.: *Immunological studies of pollinosis IV The relations hip between thermos-*

- table antibody in the circulation and clinical immunity. *J. Immunol.* 1943; 47: 165.
28. MALLING, H. J.; DJURUP, R.: *Diagnosis and immunotherapy of mould allergy with IgG subclass response and relation to the clinical efficacy of immunotherapy with cladosporium.* *Allergy* 1987; 43: 60-84.
  29. MARTÍN MATEOS, M.<sup>a</sup> A.: *Inmunoterapia en Alergia Infantil.* *An. Esp. Pediatr.* 1992; 36, S 49: 50-63.
  30. MULLER, U. R.; MORRIS, T.; BIJCHOFF, M.; FRIEDLT, H. and SKARVIL, F.: *Combined active and passive immunotherapy in honeybee sting allergy.* *J. Allergy Clin. Immunol.* 1986; 78: 115-122.
  31. MUNOZ LÓPEZ, F. y col.: *Encuesta sobre etiología del asma infantil en España.* *An. Esp. Pediatr.* 1982; 17, 5: 411-434.
  32. NOON, L.: *Prophylactic inoculation against hay fever.* *Lancet* 1911; 1: 1572.
  33. NORMAN, P. S.; LICHTENSTEIN, L. M.; TIONALL, J.: *The clinical and immunologic specificity of immunotherapy.* *J. Allergy Clin. Immunol.* 1978; 61: 370-392.
  34. NORMAN, P. S.: *In overview of Immunotherapy: Implications for the future.* *J. Allergy Clin. Immunol.* 1980; 65: 87-93.
  35. PRICE, J. F.; WARNER, J. O.; HEY, E. N.; TURNER, M. W.; SOOTHILL, J. F.: *A controlled trial of hyposensitization with absorbed tyrosine dermatophagoides pteronyssinus antigen in childhood asthma: In vivo aspects.* *Clin. Allergy* 1984; 14: 209-220.
  36. PRUZANSKY, S. L. and PATTERSON, R.: *Histamine release from leukocytes of hypersensitive individuals. II Reduced sensitivity of leukocytes after injection therapy.* *J. Allergy* 1967; 39: 44-60.
  37. RAK, S.; HAKANSON, L. y VENGE, P.: *Immunotherapy abrogates the generation of eosinophil and neutrophil chemotactic activity during pollen season.* *J. Allergy Clin. Immunol.* 1990; 86: 706-713.
  38. ROCKLIN, R. E.; SHEFFER, A. L.; GREINER, D. K. and MELMON, K. L.: *Generation of antigen-specific suppressor cells during allergy desensitization.* *N. Engl. J. Med.* 1980; 302: 1213-1219.
  39. SADAN, N.; RHYNE, M. B.; MELLITS, E. D.; GOLDSTEIN, E. A.; LEVY, D. A. et LICHTENSTEIN, L. M.: *Immunotherapy of pollinosis in children. Investigation of the immunological basis of clinical improvement.* *New. Engl. J. Med.* 1969; 280: 623-637.
  40. SAXON, A.; MORROW, C. and STEVENS, R. H.: *Subpopulations de circulating B cells and regulatory T cells involved in vitro IgE production in atopic patients with elevated serum IgE.* *J. Clin. Invest.* 1980; 65: 1457-1460.
  41. SMITH, J. M.; PIZZARO, Y.: *Hyposensitization with extracts of dermatophagoides Pteronyssinus and house dust.* *Clin. Allergy* 1982; 2: 281-283.
  42. STRANNEGAR, D. O. and STRANNEGAR, I. L.: *T Lymphocyte numbers and function in human IgE-mediated allergy.* *Inmunol. Rev.* 1978; 41: 149-161.
  43. TADA, T.: *Regulation of reaginic antibody formation in animals.* *Prog. Allergy* 1975; 19: 122-129.
  44. TAMIR, R.; CASTRALANE, J. M. and ROCKLIN, R. E.: *Generation of suppressor cells in atopic patients during immunotherapy that modulate IgE synthesis.* *J. Allergy Clin. Immunol.* 1987; 79: 591-598.
  45. URBANEK, R.; KEMENY, D. M.; RICHARDS, D.: *Subclass of IgG anti-bee venom antibody produced during bee venom immunotherapy and its relationship to long-term protection from bee stings and following termination of venom immunotherapy.* *Clin. Allergy* 1986; 16: 317-322.
  46. VAN BEVER, H. P.; STEVENS, W. S.: *Suppression of the late asthmatic reaction by hyposensitization in asthmatic children allergic to house dust mite (Dermatophagoides Pteronyssinus).* *Clin. Exp. Allergy* 1989; 19: 399-404.
  47. VAN METRE, T. E.; ADKINSON, N. F. Jr.; AMODIO, F. J. et al.: *A comparative study of the effectiveness of the rinkel method and the current standard method of immunotherapy for ragweed pollen hay fever.* *J. Allergy Clin. Immunol.* 1980; 66: 500-513.
  48. WAHN, V.; SCHWETER, C.; LIND, P.; LOWENSTEIN, H.: *Prospective study on immunologic changes induced by two different dermatophagoides pteronyssinus extracts prepared from whole mite culture and mite bodies.* *J. Allergy Clin. Immunol.* 1988; 82: 360-370.
  49. WARNER, J. O.; SOOTHILL, J. F.; PRICE, J. F. and HEY, E. N.: *Controlled trial of hyposensitization to dermatophagoides pteronyssinus in children with asthma.* *Lancet* 1978; 2: 912-915.
  50. WASSERMAN, J. I.: *Mediators of immediate hypersensitivity.* *J. Allergy Clin. Immunol.* 1983; 72: 101-115.