

11237
20j
172



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA



DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
DIRECCION GENERAL DE SERVICIOS MEDICOS DEL
DEPARTAMENTO DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA MEDICA
DEPARTAMENTO DE POSGRADO
CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN:
PEDIATRIA MEDICA

EVALUACION CLINICA DE LA EFECTIVIDAD DE LA INMUNOTERAPIA EN PACIENTES ALERGICOS

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA

P R E S E N T A :
DRA. MARIA LUISA PINEDA DE LA ROSA
PARA OBTENER EL GRADO DE
E S P E C I A L I S T A E N
P E D I A T R I A
DIRECTOR DE TESIS: DRA. MARIZA CORTES MOYA

1988

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

1.- Introducción	1
2.- Material y Métodos	7
3.- Resultados	9
4.- Discusión	21
5.- Conclusiones	24
6.- Resumen	26
7.- Bibliografía	27

INTRODUCCION

Se estima que en la actualidad el 5-10% de la población general padece o está predispuesta a padecer algún trastorno alérgico. En México no existen estadísticas reportadas sobre la frecuencia de asma bronquial y/o rinitis alérgicas; pero en la literatura mundial reportada varían del 4-15% dentro de la población general; todo ello ha llevado a un mayor interés por contar con servicios de alergología para el manejo de estos pacientes mediante el uso de la inmunoterapia (1).

La inmunoterapia se define clínicamente como el tratamiento en el cual los pacientes reciben inyecciones de material antigénico al que resultan sensibles; en un intento de reducir la sensibilidad, y se define inmunológicamente como los cambios inmunológicos de un organismo que producen una situación de tolerancia relativa a un alérgeno determinado (2).

Los efectos inmunológicos de la inmunoterapia han sido definidos, tanto en la inmunidad celular y humoral como en su efecto control bloqueo de la respuesta de ---

hipersensibilidad inmediata de la IgE. No obstante lo anterior son pocos los estudios dirigidos a conocer desde el punto de vista clínico el efecto benéfico de la inmunoterapia en relación a la frecuencia de presentación e intensidad de los síntomas.

Desde 1906 Von Pirquet utilizó el término de alergia para designar que en ciertos pacientes existe una respuesta diferente o exagerada ante un estímulo. En 1911 Noon y Freeman publicaron un trabajo sobre fiebre del heno, tratada eficazmente mediante inyecciones seriadas de extractos de polen de gramíneas; entonces se pensó que los resultados se debían a la producción de antitoxinas. Diez años después, Prausnitz y Küstner realizaron un experimento en el que establecieron la existencia de un factor sérico como responsable de las reacciones de hipersensibilidad y que este podía ser transferible del suero de sujetos susceptibles a sujetos sanos; dos años después Coca acuñó la palabra "Atopia" refiriéndose a un estado anormal de hipersensibilidad genéticamente determinado. Finalmente Ichizaka, Johanson y Bennich ini

ciaron la alergología actual al demostrar en el suero de sujetos alérgicos una proteína diferente a la que denominaron IgE (3).

Al mismo tiempo Gell y Coombs clasificaron en 4 tipos los mecanismos inmunológicos responsables del daño a los tejidos, de los cuales explicaremos el tipo I y II - para determinar cómo es que la respuesta a la inmunoterapia es efectiva en los pacientes alérgicos. El tipo I de hipersensibilidad inmediata produce ante un primer contacto con un alérgeno la formación de IgE, la cual se fija a las células cebadas o basófilos en los sujetos atópicos; en un segundo contacto entre el alérgeno y la IgE más la célula cebada, se inicia una serie de eventos bioquímicos intracelulares que concluyen en la liberación - de sustancias vasoactivas (histamina, serotonina, etc.), las cuales son responsables de los síntomas clínicos que se repetirán en cada nuevo contacto. Por otra parte en - el mecanismo tipo II o citotóxico, se explica la formación de anticuerpos bloqueadores IgG e IgA; al introducir el alérgeno por una vía distinta los anticuerpos blo

queadores actúan por competencia con la IgE para unirse a la célula cebada e impedir la reacción inmunológica, - esto constituye la base de la inmunoterapia (4,5).

Para determinar la dosis eficaz óptima y sin riesgo para la inmunoterapia Renkel ha definido un método especial de titulación en prueba cutánea el cual se determina por intradermorreacción con 0.01 ml de diluciones seriadas, cada una cinco veces mayor que la anterior, del extracto alergénico; la dosis de comienzo sin riesgo es de 0.01 a 0.05 ml de la dilución de punto final y la dosis terapéutica óptima está próxima a los 0.5 ml de esta dilución y es muy raro que la dosis de comienzo indicada pueda desencadenar reacciones indeseables (6).

Como respuesta a la aplicación de extractos acuosos proteicos para la inmunoterapia se ha observado los siguientes cambios: 1.- Aumento de la IgE sérica inicial - específica; seguida de una caída gradual, con desaparición de las fluctuaciones estacionales; 2.- Disminución de la IgE específica para el antígeno demostrado; 3.- Formación de anticuerpos bloqueadores no reáginicos IgG e -

IgA, que compiten con los anticuerpos reagnicos en su reaccion con los antigenos; 4.- Aumento de la IgG y de la IgA especificas en las secreciones; 5.- Estimulacion de las celulas "T" especificas supresoras; y por ultimo 6.- Descenso de la sensibilidad de los basofilos a los antigenos utilizados, con reduccion de la liberacion de histamina de los basofilos. Todo esto traduce clinicamente en un descenso de la sensibilidad del organo blanco o de choque a los antigenos especificos (2,6).

Se han realizado estudios especificos por diferentes autores, los cuales han demostrado una buena respuesta a la terapeutica con inmunoterapia; Frankland y Augustin reportan que 94% de sus pacientes con asma y/o rinitis alergicas tuvieron disminucion de su sintomatologia despues del tratamiento con inmunoterapia. Bruun encontro que de 100 pacientes asmaticos tratados con inmunoterapia 78% mostraron mejoria de su sintomatologia, en comparacion con el grupo control, en el cual solo el 34% -- mostro mejoria con manejo de placebos (7).

Gramer ha realizado diversos estudios en pacientes

alérgicos utilizando grupos controles tratados con placebo y comparándolo con la aplicación de pólenes, encontrando que la respuesta a la inmunoterapia ha sido clínicamente eficaz en pacientes con rinitis alérgica, asma intrínseca e hipersensibilidad a picaduras de insectos, con mejoría hasta de un 80% de sus pacientes tratados con inmunoterapia (8,9).

En México, Pérez Martín y Zamacona ha realizado estudios en pacientes alérgicos, haciendo evaluaciones clínicas sobre la eficacia de la inmunoterapia, encontrando que hasta un 75% de sus pacientes estudiados presentan mejoría clínica, por lo que concluyen que la inmunoterapia utilizada sobre bases clínicas es de gran utilidad (10,11).

Por último encontramos que Volvirtha y Ortolani en sus estudios realizados a doble ciego con inmunoterapia y placebo, tuvieron de un 70-90% de mejoría en sus pacientes tratados con inmunoterapia, en comparación con un 35% de mejoría en los pacientes manejados con placebo (12,13).

En la actualidad el tratamiento de los pacientes alérgicos se basa en la administración de medicamentos, inmunoterapia o ambos; con lo cual se ha observado una buena respuesta al tratamiento. En vista de que es reciente la aparición de un servicio de alergia dentro de los hospitales de la Dirección General de Servicios Médicos del Departamento del Distrito Federal, se consideró conveniente realizar una evaluación clínica de los pacientes manejados en dicho servicio con inmunoterapia; teniendo como principal objetivo determinar la existencia de mejoría clínica en los pacientes alérgicos manejados en el servicio de Alergia del Hospital Pediátrico Azcapotzalco, antes y después de 6 meses de tratamiento.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 40 pacientes del servicio de Alergia del Hospital Pediátrico Azcapotzalco; con los diagnósticos de asma bronquial y/o rinitis alérgica, entre 2 y 15 años de edad; los cuales recibieron tratamiento con inmunoterapia durante 6 meses; llevándose a cabo una evalua-

ción clínica de la frecuencia de presentación del cuadro alérgico y de la sintomatología presente en cada padecimiento antes y después del tratamiento.

El estudio se llevó a cabo en aquellos pacientes - que iniciaron su tratamiento con inmunoterapia de diciembre de 1926 a febrero de 1927, siempre y cuando no hubiese interrumpido el tratamiento por más de 2 semanas durante los 6 meses en que se llevó a cabo el estudio.

A estos pacientes previo al tratamiento con inmunoterapia se les realizó diagnóstico clínico de su padecimiento y se les aplicaron pruebas cutáneas, las cuales - fueron positivas a diferentes alérgenos y estos variaron de paciente a paciente.

Las vacunas utilizadas para el tratamiento dependieron del tipo de alérgeno a que cada paciente resultó --- alérgico; siempre que no se excediera de más de 6 alérgenos contenidos en las vacunas. El modo de aplicación de la vacuna fué por vía subcutánea en la región deltoidea.

RESULTADOS

Se encontró que de los 40 pacientes estudiados, once pacientes tenían asma bronquial, nueve pacientes tenían rinitis alérgica y veinte pacientes tenían ambos padecimientos. En cuanto a la distribución por grupos de edad, encontramos que de veinte pacientes entre 2 y 6 años de edad, seis pacientes tenían asma bronquial, cuatro pacientes tenían rinitis alérgica y diez pacientes presentaban ambos padecimientos; de trece pacientes que se encontraban entre 7 y 11 años de edad, cuatro tenían asma bronquial, tres pacientes tenían rinitis alérgica y seis pacientes tenían ambos padecimientos; de siete pacientes que se encontraban entre 12 y 16 años de edad - uno tenía asma bronquial, dos pacientes tenían rinitis alérgica y cuatro pacientes tenían ambos padecimientos - (cuadro 1).

En lo referente al sexo encontramos que de los once pacientes con asma bronquial, cuatro eran del sexo femenino y siete pacientes eran del sexo masculino; de los nueve pacientes con rinitis alérgica, cuatro pacientes -

CUADRO 1

PACIENTES MANEJADOS CON INMUNOTERAPIA

Grupos de Edad (años)	Asema Bronquial	Rinitis Alérgica	Ambos	Total
2-6	6	4	10	20
7-11	4	3	6	13
12-16	1	2	4	7
TOTAL	11	9	20	40

eran del sexo femenino y cinco pacientes eran del sexo masculino, y por último de los veinte pacientes que tenían ambos padecimientos, 5 pacientes eran del sexo femenino y quince pacientes eran del sexo masculino (cuadro 2).

La frecuencia de presentación del cuadro alérgico - previo al tratamiento fué en veintiún pacientes cada 15 días lo que representa el 52.5% del total; en diez y seis pacientes fué de cada 30 días, lo que representa el 40% y en tres pacientes fué de cada 60 días, lo que representa el 7.5%; el promedio de presentación del cuadro

CUADRO 2
DISTRIBUCION POR SEXOS DE ACUERDO
AL PADECIMIENTO

	Femenino	Masculino
Asma Bronquial	4	7
Rinitis Alérgica	4	5
Ambos	5	15
TOTAL	13	27

fué de 24.3 días. Una vez iniciado el tratamiento solo un paciente persistía presentando el cuadro alérgico cada 15 días, lo que representó el 2.5%; dos pacientes lo presentaban cada 30 días, lo que representó el 5%; trece pacientes lo presentaban cada 60 días, lo que representó el 32.5%, y catorce pacientes lo presentaban cada 90 días, lo que representó el 35%; el promedio de presentación del cuadro alérgico fué de 52.1 días (cuadro 3, gráfica 1).

En cuanto a las manifestaciones clínicas que presentaban los pacientes previo al manejo y posterior a él; -

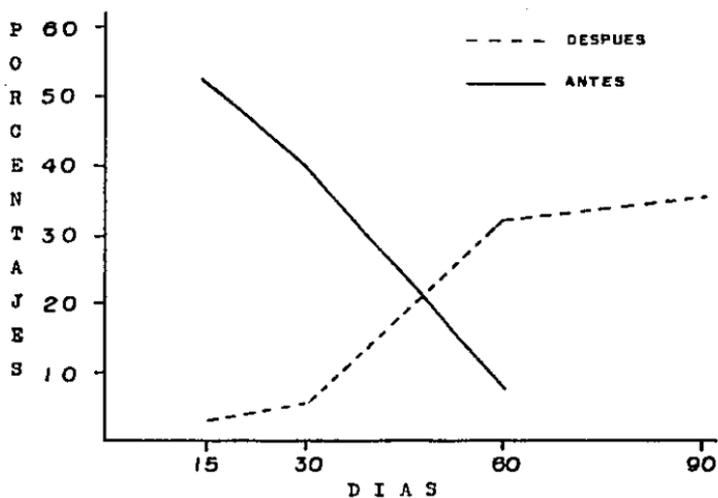
CUADRO 3
 FRECUENCIA DE PRESENTACION DEL CUADRO ALERGICO
 ANTES Y DESPUES DE INMUNOTERAPIA

Días	Antes		Después	
	n	%	n	%
15	21	52.5	1	2.5
30	16	40.0	2	5.0
60	3	7.5	13	32.5
90	-	-	14	35.0

estas dependieron del padecimiento; en la rinitis alérgica, tres pacientes presentaban tos, lo que correspondió al 33.3%; nueve pacientes presentaban rinorrea, lo que correspondió al 100%; en cuatro pacientes se observó estornudos, lo que correspondió al 44.4%; y en cuatro pacientes se observó prurito nasal, lo que correspondió al 44.4%. Posterior al tratamiento encontramos que solo un paciente persistía con tos, lo que correspondió al 11.1%; tres pacientes persistían con rinorrea, lo que correspondió al 33.3%; dos pacientes persistían con estornudos, -

GRAFICA 1

FRECUENCIA DE PRESENTACION DEL CUADRO ALERGICO
ANTES Y DESPUES DE INMUNOTERAPIA



lo que correspondió al 22.2%; un paciente persistió con prurito nasal, lo que correspondió al 11.1%; y dos pacientes se encontraban asintomáticos, lo que correspondió al 22.2% (cuadro 4, gráfica 2).

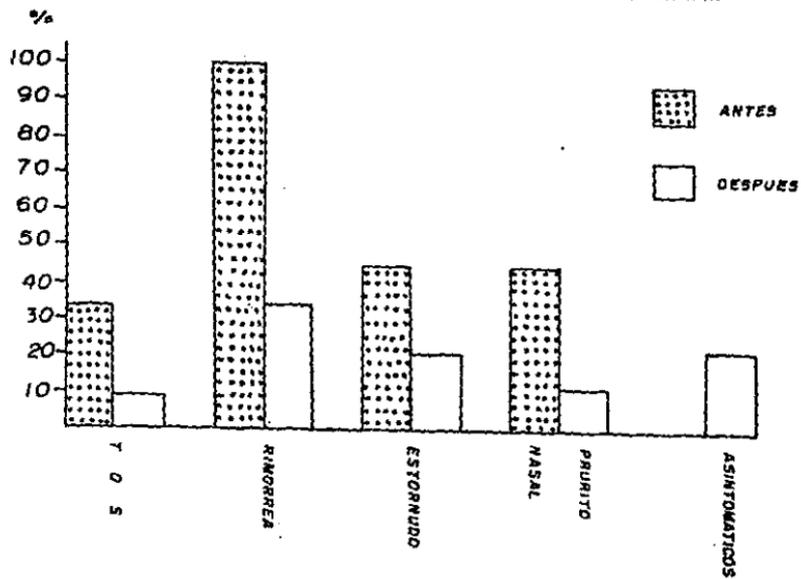
CUADRO 4

MANIFESTACIONES CLINICAS EN LA RINITIS ALERGICA
ANTES Y DESPUES DE INMUNOTERAPIA

Síntomas	Antes		Después	
	n	%	n	%
Tos	3	33.3	1	11.1
Rinorrea	9	100	3	33.3
Estornudos	4	44.4	2	22.2
Prurito nasal	4	44.4	1	11.1
Asintomaticos	-	-	2	22.2

En los pacientes con asma bronquial, previo al tratamiento encontramos que once pacientes presentaban tos, lo que correspondió al 100%; seis pacientes presentaban rinorrea, lo que correspondió al 54.5%; cuatro pacientes presentaban estornudos, lo que correspondió al 36.3%; --

MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA RINITIS ALERGICA
ANTES Y DESPUES DE INMUNOTERAPIA



once pacientes presentaban dificultad respiratoria, lo que correspondió al 100%; ocho pacientes presentaban sibilancias, lo que correspondió al 72.7%; y dos pacientes presentaban prurito nasal, lo que correspondió al 18.1%. Posterior al tratamiento encontramos que solo cinco pacientes persistían con tos, lo que correspondió al 45.4%; dos pacientes persistían con rinorrea, lo que correspondió al 15.1%; un paciente persistía con sibilancias, lo que correspondió al 9%; un paciente persistía con dificultad respiratoria, lo que correspondió al 9%; y cinco de los pacientes se encontraban asintomáticos, lo que correspondió al 45.4% (cuadro 5, gráfica 3).

De los veinte pacientes que presentaban ambos padecimientos, encontramos que los veinte tenían previo al tratamiento tos, dificultad respiratoria y rinorrea, lo que correspondió al 100%; diez y siete pacientes presentaban sibilancias, lo que correspondió al 85%; ocho pacientes presentaban estornudos, lo que correspondió al 40%; y siete pacientes presentaban prurito nasal, lo que correspondió al 35%. Posterior al tratamiento encontra--

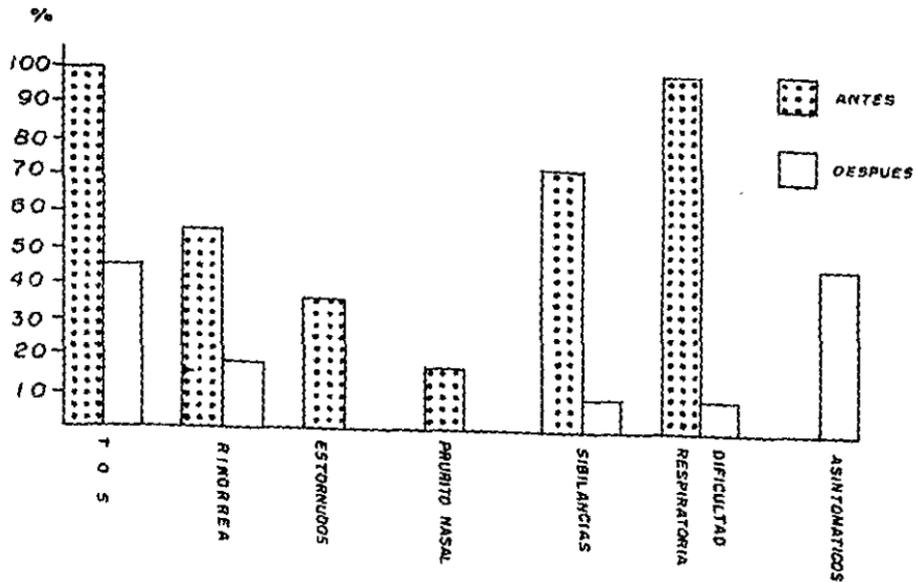
CUADRO 5

MANIFESTACIONES CLINICAS EN EL ASMA BRONQUIAL
ANTES Y DESPUES DE INMUNOTERAPIA

Síntomas	Antes		Después	
	n	%	n	%
Tos	11	100	5	45.4
Rinorrea	6	54.5	2	18.1
Estornudos	4	36.3	-	-
Prurito nasal	2	18.1	-	-
Sibilancias	8	72.7	1	9.0
Dificultad Respiratoria	11	100	1	9.0
Asintomaticos	-	-	5	45.5

mos que solo 16 pacientes persistían con tos, lo que correspondió al 30%; trece pacientes persistían con rino-- rrea, lo que correspondió al 65%; dos pacientes persis-- tían con sibilancias, lo que correspondió al 10%; dos pa-- cientes persistían con dificultad respiratoria, lo que -- correspondió al 10%; y tres pacientes se encontraban --- asintomáticos, lo que correspondió al 15% (cuadro 6, gra

MANIFESTACIONES CLINICAS EN EL ASMA BRONQUIAL
ANTES Y DESPUES DE INMUNOTERAPIA



GRAFICA 3

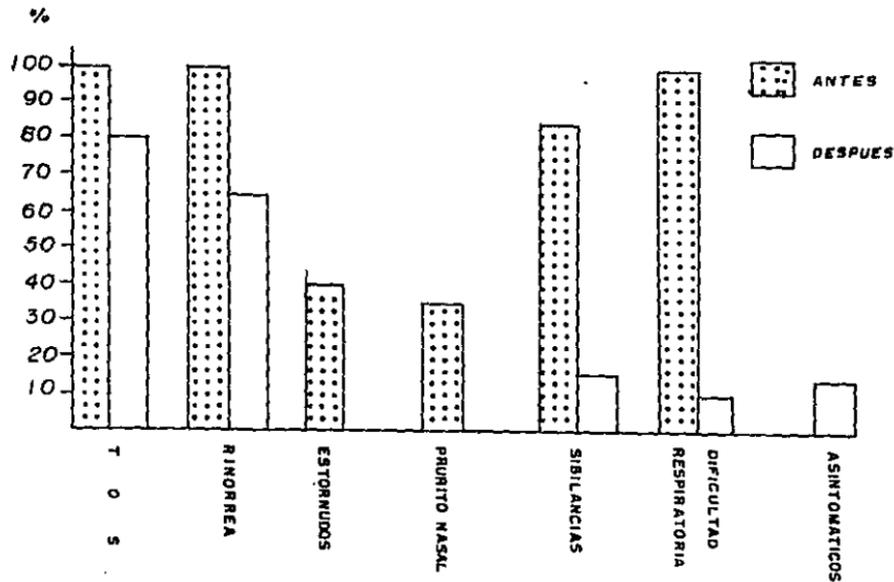
fica 4).

CUADRO 6

MANIFESTACIONES CLINICAS EN PACIENTES CON ASMA
BRONQUIAL Y RINITIS ALERGICAS
ANTES Y DESPUES DE INMUNOTERAPIA

Síntomas	Antes		Después	
	n	%	n	%
Tos	20	100	16	80
Rinorrea	20	100	13	65
Estornudos	8	40	-	-
Prurito nasal	7	35	-	-
Sibilancias	17	85	2	10
Dificultad respiratoria	20	100	2	10
Asintomaticos	-	-	3	15

MANIFESTACIONES CLINICAS EN EL ASMA BRONQUIAL Y RINITIS ALERGICA
 ANTES Y DESPUES DE INMUNOTERAPIA



GRAFICA 4

DISCUSION

Los resultados obtenidos en el presente estudio -- mostraron que existía una mejoría en los pacientes estudiados, ya que por lo menos un 75% de los pacientes tuvieron disminución de la frecuencia de presentación del cuadro alérgico, observando que previo al manejo el promedio de presentación del cuadro alérgico era de 24.3 -- días, mientras que posterior al tratamiento este aumentó a 52.1 días y solo un 25% de los pacientes continuó presentando el cuadro alérgico con la misma frecuencia que antes del tratamiento.

En cuanto a la sintomatología presentada por los pacientes, esta varió de acuerdo a los padecimientos, sin embargo en todos los pacientes hubo mejoría, encontrando que en la rinitis alérgica de los 9 pacientes (100%) -- que presentaban rinorrea antes del tratamiento, solo -- tres de estos pacientes (33.3%) continuaban con ella después del tratamiento; de 4 pacientes que presentaban estornudos y prurito nasal (44.4%), solo 2 de ellos continuaban con ellos después del tratamiento y además 2 de --

los pacientes se encontraban asintomáticos (22.2%). En los pacientes con asma bronquial encontramos que posterior al tratamiento 5 pacientes se encontraban asintomáticos (45.4%) y solo uno de los pacientes persistía con toda la sintomatología igual que antes del tratamiento, el resto de los pacientes mostraban mejoría de sus síntomas.

En cuanto a los pacientes que presentaban ambos padecimientos fué menor la mejoría de su sintomatología, sin embargo 3 de los pacientes (15%) se encontraban asintomáticos posterior al tratamiento, 2 de los pacientes persistían con la misma sintomatología que previa al tratamiento (10%), y el resto de los pacientes mostró mejoría de su cuadro alérgico en cuanto a frecuencia y sintomatología.

Después de analizar los resultados, podemos decir que existió mejoría en los pacientes manejados con inmunoterapia, ya que por lo menos el 75% de estos pacientes presentaron mejoría de su sintomatología y disminución en la frecuencia de presentación del cuadro alérgico, en

comparación con reportes previos de pacientes manejados con inmunoterapia, encontramos que Augustin y Frankland reportan hasta un 90% de pacientes con disminución de su sintomatología después del manejo con inmunoterapia (7). Mientras que Bruun ha encontrado un 78% de pacientes con mejoría después del tratamiento, mientras que en el presente estudio, se encontró que un 75% de los pacientes mostraba mejoría de su sintomatología.

Otros autores como Grammer, el cual ha realizado estudios con grupos controles con placebos ha encontrado que existe mejoría hasta en un 80% de los pacientes tratados con inmunoterapia, por lo que observamos que existe poca diferencia con lo encontrado en este estudio, -- donde un 75% de los pacientes mostro mejoría clínica (8-9).

Autores como Pérez Martín y Zamacoña han encontrado porcentajes similares de mejoría en sus estudios realizados en pacientes alérgicos valorándolos en forma clínica (10-11). Se puede decir que los resultados obtenidos en el presente estudio son similares a los reportados en -

la literatura mundial.

No se encontró ninguna diferencia significativa en cuanto a la edad de los pacientes y el sexo; sin embargo si encontramos diferencias en cuanto al padecimiento --- existente en los pacientes, ya que se observo una mayor mejoría en los pacientes que presentaban solamente asma bronquial o en aquellos que solo tenían rinitis alérgica, en comparación con los que presentaban ambos padecimientos a la vez, pero si hubo mejoría en todos los pacientes, excepto en un 25% de ellos, los cuales persistieron con la misma sintomatología a pesar del tratamiento.

CONCLUSIONES

Se puede concluir que hubo una disminución de la frecuencia de presentación del cuadro alérgico, posterior al tratamiento, ya que un 75% de los pacientes mostraron alargamiento del tiempo de presentación de su sintomatología.

Por lo anterior se puede concluir que el tratamiento con inmunoterapia en pacientes alérgicos si es efec

tiva, ya que un 75% del total de nuestros pacientes estudiados mostraron mejoría de su cuadro alérgico en cuanto a frecuencia de presentación y sintomatología del mismo, sin embargo consideramos conveniente que se realizara una evaluación posterior, ya que se menciona que el tratamiento con inmunoterapia debe llevarse a cabo por lo menos durante 1 año y si existe mejoría continuar con él por lo menos de 3 a 5 años dependiendo de la respuesta de cada paciente.

Se puede concluir que es de utilidad realizar evaluaciones clínicas de los pacientes alérgicos manejados con inmunoterapia, ya que a veces no se cuenta con otros medios para realizar una adecuada evaluación del efecto de la inmunoterapia de dichos pacientes.

RESUMEN

Los efectos de la inmunoterapia han sido bien definidos en todos aquellos pacientes con problemas alérgicos, sin embargo son pocos los estudios dirigidos a conocer - desde el punto de vista clínico el efecto benéfico de la inmunoterapia, en la literatura mundial se reporta de un 75-90% de mejoría en aquellos pacientes manejados con inmunoterapia. En el presente estudio se encontró que un 75% de los pacientes manejados con inmunoterapia mostraron mejoría en cuanto a disminución de la frecuencia de presentación del cuadro alérgico y su sintomatología, -- aún cuando hubo diferencias en cuanto al padecimiento, ya que los pacientes con asma bronquial mostraron mayor porcentaje de mejoría (45.4% asintomáticos), en comparación con los pacientes que presentaban rinitis alérgica o ambos padecimientos. Se puede concluir que es de utilidad el realizar evaluaciones clínicas en pacientes alérgicos manejados con inmunoterapia y que realmente existe un efecto benéfico de dicho tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- E. Meddleton Jr. Allergy Principles an Practice. 2^o Edición. Toronto. 1986 101-7.
- 2.- Roy Patterson. Allergic Diseases Diagnosis & Management. 2^o Edición. Lippencolt Company. Toronto. 1980 330-39.
- 3.- Samson H.A., M.D. Investigaciones sobre control de la resouesta de anticuerpos IgE. Clinicas Pediátricas de Norteamerica. 1983 30:5 761-71.
- 4.- Gordon B.L. Lo esencial de La Inmunología. 2^o Edición. México. 1975. 16-26.
- 5.- Conde B.C. La regulación de la respuesta Immune. --- Alergia. 1981. 23:4 171-182.
- 6.- Van Metre T.E. Critica de los procedimientos polémicos y no comprobados, utilizados en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades alérgicas. Clinicas Pediátricas de Norteamerica. 1983 30:5 793-802.
- 7.- Rokin R.E. Clinical and immunologic aspect of allerger specific immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinitis and/or allergic asthma.

- J. Allergy Clin Immunol. 1983 72(4) 323-38.
- 8.- Grammer L.C., et al. Persistence of efficacy after a brief course of polymerized ragweed allergic a controlled study. J. Allergy Clin Immunol. 1984. 73(4) 484-9.
- 9.- Grammer L.C., et al. A double blind histamine placebo controlled trial of polymerized wole grass for immunotherapy of grass allergy. J. Allergy Clin Immunol. 1983 72 (5Pt 1) 448-53.
- 10.- Pérez J., Moreno A., Valdovinos H. Inmunoterapia en pediatría con antígenos alérgicos. Alergia. 1982 --- 29:4 131-40.
- 11.- Zamacona G., Rubio A., Mejía J. Alergia-Diagnóstico- Inmunoterapia. Alergia. 1984 31:2 69-72.
- 12.- Volovirta E., et al. Immunotherapy in allergy to dog: a double blind clinical study. Ann Allergy. --- 1984. 53 (1) 85-8.
- 13.- Ortolani C., et al. Grass pollen immunotherapy: a single year double-blind, placebo controlled study. J. Allergy Clin Immunol. 1984. 73(2) 283-90.