

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MÉXICO

16

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO "FEDERICO GOMEZ"

Frecuencia de Reacciones alérgicas secundarias a la inmunoterapia específica en pacientes con enfermedades alérgicas en un periodo de 5 años (Enero de 1996 - Diciembre 2000).

T E S I S  
PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA  
P R E S E N T A  
DR. GERARDO RAFAEL ALVIDREZ VILLEGAS

DIRECTORA DE TESIS:  
DRA MARIA LOURDES AVILA CASTAÑON

Asesores:

DRA BLANCA ESTHELA DEL RIO NAVARRO

DR JUAN JOSE LUIS SIENRA MONGE



MÉXICO D.F.

SEPTIEMBRE 2002

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

FRECUENCIA DE REACCIONES ALÉRGICAS  
SECUNDARIAS A LA INMUNOTERAPIA  
ESPECIFICA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD  
ALÉRGICA EN UN PERIODO DE 5 AÑOS (ENERO  
DE 1996 - DICIEMBRE 2000)



AUTOR DE TRABAJO DE TESIS  
SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U. N. A. M.

DR GERARDO RAFAEL ALVIDREZ VILLEGAS  
Residente de Alergia e inmunología clínica del  
Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

DIRECTORA DE TESIS

DRA MARIA LOURDES AVILA CASTAÑON  
Adscrita al servicio de alergia e inmunología  
clínica del Hospital Infantil de México "Federico  
Gómez"

ASESORES

DRA BLANCA ESTHELA DEL RIO NAVARRO  
Jefa del departamento de alergia e inmunología  
clínica del Hospital Infantil de México "Federico  
Gómez"

DR JUAN JOSE LUIS SIENRA MONCE  
Subdirector de enseñanza del Hospital Infantil de  
México " Federico Gómez"

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

SUBDIRECCION DE  
ENSEÑANZA

2002

## DEDICATORIA

**A DIOS:** POR DARME LA OPORTUNIDAD DE REALIZAR UNO DE MIS MAS GRANDES SUEÑOS Y POR QUERERME TANTO

**A MIS PADRES:** GRACIAS POR SU APOYO Y SUS ORACIONES QUE HICIERON QUE MIS SUEÑOS SE HICIERAN REALIDAD.

**A MIS MAESTROS:** GRACIAS POR SU CONFIANZA Y POR SU DEDICACIÓN

**A MI TUTORA:** SABE QUE NUNCA LA VOY A OLVIDAR PORQUE FUE UNA PIEZA IMPORTANTE EN MI VIDA PROFESIONAL, GRACIAS POR SU APOYO Y LA PACIENCIA QUE SIEMPRE ME BRINDO.

**A MIS AMIGOS:** GRACIAS POR ENTENDERME SIEMPRE, YO SE QUE LES COSTO A VECES MUCHO Y GRACIAS POR SU AMISTAD.

**A MIS PACIENTES:** LOS QUE ESTAN JUNTO A MI DIOS NUNCA LOS VOY A OLVIDAR, LOS LLEVO MUY DENTRO DE MI CORAZON Y YO SE QUE SIEMPRE ESTARAN CONMIGO, LOS QUE ESTAN AQUÍ GRACIAS POR SU TERNURA, SUS SONRISAS, SUS ABRAZOS, SUS BESOS, SUS REGALOS Y SOBRE TODO LA GRAN ENSEÑANZA QUE ME DEJARON, LOS AMO.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

# INDICE

I.	INTRODUCCIÓN.....	1
II.	JUSTIFICACIÓN.....	8
III.	OBJETIVOS.....	9
IV.	MATERIAL Y METODOS.....	11
V.	CRITERIOS INCLUSIÓN.....	12
VI.	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	12
VII.	ESTADÍSTICO.....	12
VIII.	RESULTADOS.....	13
IX.	DISCUSIÓN.....	15
X.	CONCLUSIONES.....	18
XI.	ANEXOS.....	19
XII	BIBLIOGRAFÍAS.....	24

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## I. INTRODUCCIÓN:

Noon y friedman introdujeron la inmunoterapia con alergenos para tratar la "polinosis", o rinitis alérgica, en 1911 (1). Desde entonces, se ha utilizado la inmunoterapia para tratar enfermedades alérgicas causada por alergenos inhalados, y es un tratamiento eficaz en los pacientes con rinoconjuntivitis alérgica estacional o perenne y asma. Se acepta que la inmunoterapia con veneno de himenópteros, utilizada desde hace unos 20 años, es el tratamiento de elección para reacciones alérgicas sistémicas inducidas por las picaduras de insecto.

La inmunoterapia con alergenos consiste en administrar cantidades gradualmente crecientes de un extracto alergénico a un sujeto alérgico para mejorar la sintomatología causada por la exposición posterior al alergeno causante

Las vacunas se utilizan en medicina como modificadores de la respuesta inmunológica. Así también sucede con la inmunoterapia con alergenos. El conocimiento adquirido de los estudios sobre los mecanismos de la alergia, tales como la importancia de las células Th1 y Th2, la regulación de la respuesta inmune por las citocinas y la inhibición específica o ablación de las respuestas inmune patogénica por medio de la inducción de la tolerancia, puede ser aplicable

tanto a una gran variedad enfermedades alérgicas como inmunológicas. (1,2)

La inmunoterapia alérgeno específica y la reducción de alérgenos eran solamente intervenciones en enfermedades alérgicas con un potencial reducción en los síntomas en largo periodo. La evaluación clínica de inmunoterapia específica en el tratamiento de enfermedades alérgicas ha sido cuestionado por los pasados 20 años a pesar de substancial documentación de la eficacia. En la evaluación de las ventajas relativas de inmunoterapia comparada con la exclusiva farmacoterapia en las enfermedades alérgicas, varios aspectos así como la magnitud de la eficacia (corto y largo plazo), practica aplicabilidad, efecto colaterales, costo, duración son factores importantes.

En alergia en veneno de hymenoptero, la inmunoterapia representa únicamente tratamiento curativo, y la única opción real para protección en los pacientes que ponen en riesgo la vida por anafilaxia inducida por picadura. El tratamiento medicamentoso en rinitis alérgica y asma son extensamente usadas y es clínicamente efectiva. Sin embargo, la farmacoterapia tiene sus limitaciones, así como la eficacia a plazo largo en relación a la prevención del desarrollo de cronicidad.

Los pacientes alérgicos sufren de manifestaciones clínicas de enfermedades como rinitis, asma , conjuntivitis y asma. Por consiguiente los únicos parámetros que indican eficacia de el tratamiento son la reducción en los síntomas y/ó toma de medicamentos. (3)

La inmunoterapia alérgeno específica , vacuna de alérgeno, tiene un efecto anti-inflamatorio sistémico mediada la inflamación por IgE. Terapia de Vacunas para Enfermedades Alérgicas de 1998, se discutió que las indicaciones de inmunoterapia tiene que ser separa en rinitis y asma respectivamente en algunas guías. El consenso internacional reporta en el diagnostico y manejo de rinitis alérgica de 1994 guías en el manejo para el uso de inmunoterapia en el tratamiento de rinitis alérgica. La inmunoterapia debe ser considerada en las historias de rinitis alérgica de por lo menos 2 estaciones (rinitis alérgica estacional) o seis meses (rinitis alérgica perene) cuando la farmacoterapia no controla los síntomas. In reciente estudio por Jacobsen y colaboradores en 1997 mostraron que ninguno de los pacientes alérgicos al abedul, avellana, desarrollaron asma después de 6 años seguidos por 3 años de inmunoterapia alérgeno específico. Los resultados del estudio de inmunoterapia para el asma por Adkinson y colaboradores 1997 mostraron que en este subgrupo en la cual mostraron una tendencia hacia la

mejoría por vacuna de alergenos con niños con enfermedad moderada y en niños jóvenes de 8.5 años en promedio en el estudio. Futuras investigaciones deben ser encaminadas en el uso profiláctico en niños con rinitis alérgica, que tienen un alto riesgo de padecer asma o en niños alérgicos con reciente ataque de asma moderado. Es posible que el uso profiláctico con inmunoterapia temprana después del ataque de asma modifica la historia natural de la enfermedad por la supresión inflamatoria de la vía aérea y así al mismo tiempo en niños que tienen síntomas intermitentes. (3,4,5)

La inmunoterapia es el único tratamiento que puede alterar el curso natural de las enfermedades alérgicas, y también puede impedirle desarrollo de asma en los pacientes con rinitis alérgicas.

Hay varios tipos de reacciones alérgicas, tanto sistémicas como locales, ocurren con la inmunoterapia con alergenos.

Las reacciones locales ocurren en la zona de inyección. Se pueden dividir entre reacciones que ocurren entre los 20 a 30 minutos y las que ocurren pasados 30 minutos de la administración de la inyección. Las reacciones locales pueden provocar un malestar en el paciente, por lo que será

necesario ajustar la dosis de la vacuna cuando tenga lugar tales reacciones.

Los nódulos subcutáneos que aparecen en la zona de inyección, son más comunes con las vacunas absorbidas en aluminio. Puede persistir, pero normalmente desaparece y no necesitan de un ajuste de la dosis. Se deben utilizar los preparados libres de aluminio en los pacientes que suelen desarrollar estos nódulos de forma persistente.

Las reacciones sistémicas son reacciones que se caracterizan por signos y/o síntomas generalizados que ocurren lejos de la zona de inyección. Tales reacciones generalmente comienzan a los pocos minutos después de la inyección, y más raramente después de los 30 minutos. (6,7)

El grado de severidad de las reacciones sistémicas de acuerdo con la EAACI se divide en:

1. - Reacciones no específicas. Probablemente no mediadas por IgE (incomodidad, dolor de cabeza, artralgias, etc.)

2. - Reacciones sistémicas leves. Rinitis y/o asma leve (PEFR arriba del 60% del valor predictivo normal o basal) responden bien al tratamiento con antihistamínicos o agonista beta 2 inhalados.

3. - Reacciones sistémicas que no amenazan la vida. Urticaria, angioedema, o asma grave (PEFR por debajo del 60% del valor productivo normal o basal) responden bien al tratamiento.

4. - Choque anafiláctico. Reacciones que se presentan rápidamente, comezón, enrojecimiento, eritema, obstrucción bronquial, etc. Requiere tratamiento intenso. (8,9)

Es bien conocido que en Reino Unido entre 1957-86, 26 muertes fueron ocasionadas por anafilaxia, o broncoespasmo después de la inmunoterapia. En E.U. en el periodo de 1959-84, 46 muertes fueron reportadas (12 por pruebas cutáneas intradérmicas, y 36 por anafilaxia debido a inmunoterapia), sobre esto se enfatizo que las fatalidades fueron causadas por dosis equivocadas, tipo de aplicación incorrecta, desconocimiento del tratamiento en caso de complicaciones,

falta de equipo de emergencia, la aplicación de un extracto alergenico a un paciente inestable, o con exacerbación de síntomas alérgicos, muchos autores mencionan que el principal riesgo para causar reacciones adversas es la inestabilidad en el asma, de acuerdo a Lockey y cols. El 77% de fatalidades fueron pacientes principalmente con asma. El comité Británico en seguridad de medicamentos registro 62% de fatalidades en pacientes principalmente con asma, la incidencia de reacciones sistémicas reportadas por Bousquet y cols fue del 3-35%, Du Buske enfatizo que los extractos alergenicos no deben aplicarse en pacientes que tienen con FEV1 menor del 70% de la predicha de cada paciente, así como pacientes con asma inestable o sintomática, sin embargo mostraron la revelancia de que E.U y Reino Unido no tenía experiencia en cuanto a inmunoterapia con pastos y condujo a dosis equivocadas, sin embargo nosotros consideramos que los efectos secundarios no son complejos, en estudios prospectivos en 419 pacientes, en donde la mayoría asmáticos tratados con inmunoterapia con Dermatophagoides y extractos a pólenes de acuerdo a tratamiento convencional Tabar y cols. Reportaron reacciones locales 10.5% y reacciones sistémicas en 4.8% solamente el 0.37% de las aplicaciones fueron asociadas con efectos secundarios no se observo ninguna reacción de peligro de vida. (10,11)

## II. JUSTIFICACIÓN

En México se realizó estudio en el Hospital Universitario de Puebla reportan incidencia de reacciones adversas a la inmunoterapia en pacientes alérgicos adultos, donde se reporto de 170 pacientes valorados con edad promedio de 22.6 años, solo en 4 pacientes se reportaron reacciones adversas de tipo inmediato y local (eritema en 3 y pápula en uno). Por ser nuestro hospital un hospital de tercer nivel, que mantiene casi la totalidad de los pacientes con enfermedades alérgicas sin servicio médicos y que reciben inmunoterapia específica no se cuenta hasta el momento un reporte de las reacciones adversas más comunes, así como el alérgeno más común en estas reacciones, por lo que considero importante saber el porcentaje de reacciones adversas que se presentan en nuestro hospital

### **III. OBJETIVO: GENERAL**

Determinar la frecuencia de reacciones alérgicas secundarias a inmunoterapia específica que se presentaron en pacientes con enfermedades alérgicas en un periodo de 5 años(1996 - 2000).

#### **OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

a).- Determinar la frecuencia de reacciones alérgicas locales secundaria a inmunoterapia específica que se presentaron en pacientes con enfermedades alérgicas en un periodo de 5 años(1996 - 2000).

b).- Determinar la frecuencia de reacciones alérgicas sistémicas secundarias a inmunoterapia específica que se presentaron en pacientes con enfermedades alérgicas en un periodo de 5 años (1996 - 2000).

c).- Determinar la frecuencia de reacciones alérgicas secundarias a inmunoterapia específica con relación a la

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

concentración del alérgeno en pacientes con enfermedades alérgicas en un periodo de 5 años (1996 - 2000)

d).- Determinar el tipo de alérgeno asociado con mayor frecuencia a las reacciones secundarias a inmunoterapia específica que se presentaron en pacientes con enfermedades alérgicas en un periodo de 5 años (1996 - 2000).

#### IV. MATERIAL Y METODOS

Es un estudio retrospectivo realizado durante los años enero de 1996 a diciembre del 2000 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez realizado en el servicio de Alergia e Inmunología, en el cual se revisaron 2200 expedientes de pacientes con diagnóstico de enfermedades alérgicas (asma, rinitis, conjuntivitis, dermatitis atópica) que estuvieron recibiendo inmunoterapia específica en un periodo comprendido de 1996 al 2000, revisando las reacciones alérgicas secundarias de acuerdo a la clasificación de anafilaxia que las describe de acuerdo al órgano de choque (cutáneo, cardiovascular, respiratorio y otros) y en base al tiempo de la reacción en respuesta inmediata (a los 20 minutos) tardía (4 a 72 hrs.), así mismo se reviso cuales fueron los principales alérgenos involucrados en las reacciones y a que concentración; y el tiempo promedio de manejo de inmunoterapia, y su relación con los principales diagnósticos de alergia. (ver hoja de recolección de datos)

**V. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

a).- Todos los pacientes masculino ó femenino con diagnostico de alergia (rinitis, asma, urticaria) que recibieron tratamiento de inmunoterapia especifica.

**VI. CRITERIOS EXCLUSIÓN**

a).- Pacientes que no estuvieron completo su expediente

**VII. ESTADÍSTICO:**

Se utilizaron medidas de tendencia central, media, utilizaron graficas de pastel y barras para su mejor compresión y análisis.

**V. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

a).- Todos los pacientes masculino ó femenino con diagnostico de alergia (rinitis, asma, urticaria) que recibieron tratamiento de inmunoterapia especifica.

**VI. CRITERIOS EXCLUSIÓN**

a).- Pacientes que no estuvieron completo su expediente

**VII. ESTADÍSTICO:**

Se utilizaron medidas de tendencia central, media, utilizaron graficas de pastel y barras para su mejor compresión y análisis.

**V. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

a).- Todos los pacientes masculino ó femenino con diagnostico de alergia (rinitis, asma, urticaria) que recibieron tratamiento de inmunoterapia especifica.

**VI. CRITERIOS EXCLUSIÓN**

a).- Pacientes que no estuvieron completo su expediente

**VII. ESTADÍSTICO:**

Se utilizaron medidas de tendencia central, media, utilizaron graficas de pastel y barras para su mejor compresión y análisis.

## VIII. RESULTADOS

En el servicio de Alergia e inmunología se realizó un estudio retrospectivo, de un periodo comprendido entre Enero de 1996 a Diciembre del 2000, con la finalidad de buscar reacciones alérgicas inmediatas en pacientes pediátricos que recibieron inmunoterapia. Se revisaron un total de 2200 expedientes de los cuales solo en 51 (2.3%) se encontraron reacciones alérgicas, adicionalmente, se encontró suspensión del tratamiento en 125 (5.7%) pacientes (Gráfica 1), 2023 (92 %) de los pacientes terminaron ó se encuentran en tratamiento. Con la finalidad de conocer las reacciones alérgicas mas frecuentes, se analizaron los 51 pacientes que presentaron dichas reacciones. El promedio de la edad (años)  $\pm$  DE fue de  $9.5 \pm 2.2$ . Y en relación al sexo la distribución fue de 76.5 % de hombres y de un 23.5 % de mujeres.

En la gráfica 2 se encuentran los diagnósticos mas comunes de los pacientes que recibieron inmunoterapia. 51 % de los pacientes presentaron ALI/RA seguido por ALI (9.8%), AMP/RA (9.8%) y RA (9.8%). EL tipo de alergenó mas común en estos

pacientes fue el dermatogagoide (80.4%), los pacientes presentaron otros tipos de alergenos en menor porcentaje (Gráfica 3). Se observa en la grafica 4, el esquema de inmunoterapia que recibieron los 51 pacientes que presentaron reacciones alérgicas inmediata. 11 (11.8%) pacientes terminaron el tratamiento el cual al momento de presentar las reacciones se suspendió y posteriormente continuo. En la gráfica 5, muestra las reacciones alérgicas inmediatas que se encontraron posterior a la inmunoterapia. La reacción mas común fue de roncha 64.7%, seguida por exacerbación del cuadro 25.5%.

Los 125 (5.7 %) pacientes que suspenden el tratamiento las causas son diversas, excluyendo algún tipo de reacción a la inmunoterapia. Sin embargo, un 82.4% de los pacientes reinician el tratamiento.

## IX. DISCUSIÓN

La inmunoterapia se utiliza en pacientes en quienes la farmacología y los cambios ambientales no producen resultados positivos o bien, cuando el enfermo rehúsa tomar medicamentos prescritos.

Se reporta una incidencia de reacciones adversas a la inmunoterapia del 9 al 27% (12,13), nuestros resultados demuestran que la utilización de la inmunoterapia es segura, ya que solo en un 2.3% de los pacientes se observaron reacciones inmediatas.

Se ha observado que el principal problema con el uso de concentraciones altas en la inmunoterapia, es la coexistencia de reacciones indeseables locales que pueden llegar hasta un choque anafiláctico (14).

También uno de los problemas con la inmunoterapia es la respuesta clínica lenta, por lo que algunos padres interrumpen tempranamente el tratamiento de sus hijos. Arroyave CM, en un estudio propone la posibilidad de acortar el tiempo de la inmunoterapia en pediatría sin que esto precipite reacciones sistémicas (15). Nosotros utilizamos el esquema de

vacunación tradicional que consiste en 13 frascos de diluciones de unidades P/V, los cuales se administran por vía subcutánea dos veces por semana con un incremento de la dosis las primeras cuatro semanas para posteriormente vacunar con una concentración de 0.5 mL, dos veces por semana hasta terminar la dilución correspondiente. En nuestro estudio un 92% de los pacientes, terminaron el esquema o bien se encuentran en tratamiento, sin ningún tipo de reacción.

Otros estudios reportan la utilización de la inmunoterapia para enfermedades alérgicas como asma y rinitis, en nuestro estudio el 51% de los pacientes fueron diagnosticados como asma leve intermitente/rinitis alérgica. Lo cual correlaciona con estos estudios (16,10). El alérgeno más común en nuestros pacientes fue el *dermatophagoide pteronyssinus*, considerado como el principal alérgeno intradomiciliario, conocido también como ácaro de polvo. Algunos autores consideran a este

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

alergeno como uno de los desencadenantes de la sensibilización de dichas enfermedades (3).

En relación con el tiempo en el que se presentan las reacciones adversas, estas pueden ser inmediatas y tardías. Pudiendo presentarse hasta un máximo de 6 horas. Se reportan hasta un 50 a un 70% de los casos, reacciones adversas como eritema, prurito, induración e hinchazón en el sitio de la inyección (10). Nosotros encontramos en los pacientes que un 64.7% presento roncha o macúla. Seguido por exacerbación del cuadro en un 25.5%. De las reacciones sistémicas severas, diferentes estudios han reportado de un 0 a 0.3% las cuales se caracterizan por asma, urticaria, angioedema, broncoespamo y anafilaxia. En nuestro estudio, encontramos un 5.9% de urticaria lo cual difiere con lo reportado internacionalmente (7).

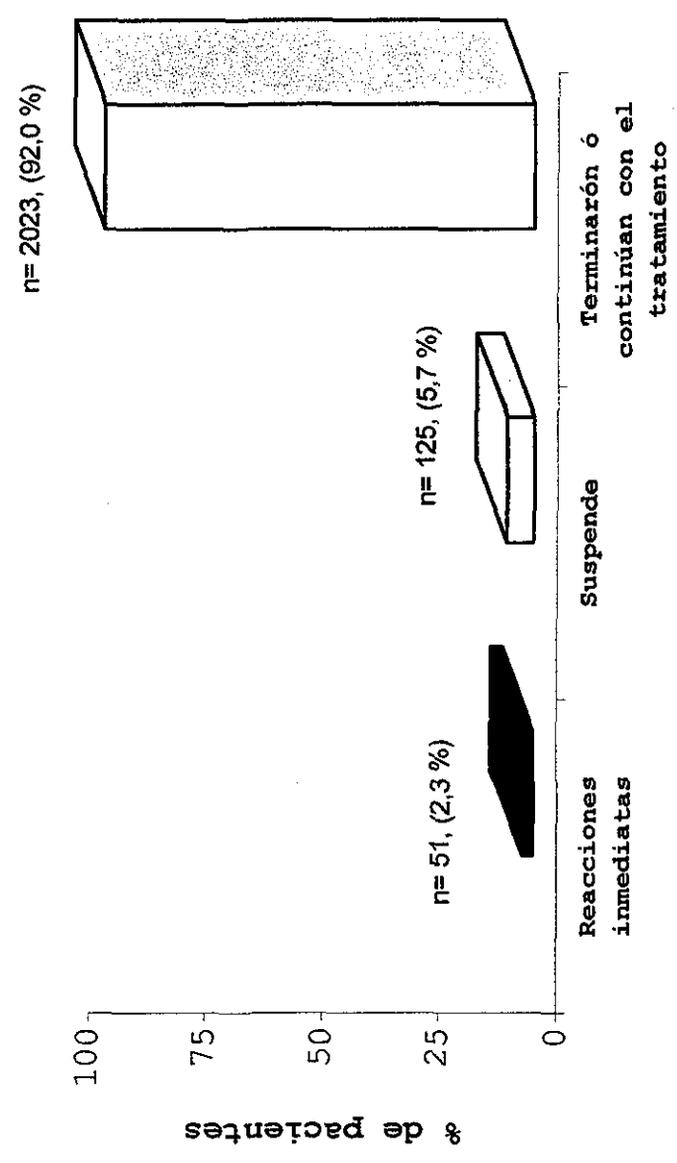
## **X. CONCLUSIONES**

La Inmunoterapia es una alternativa exitosa en el tratamiento de pacientes alérgicos.

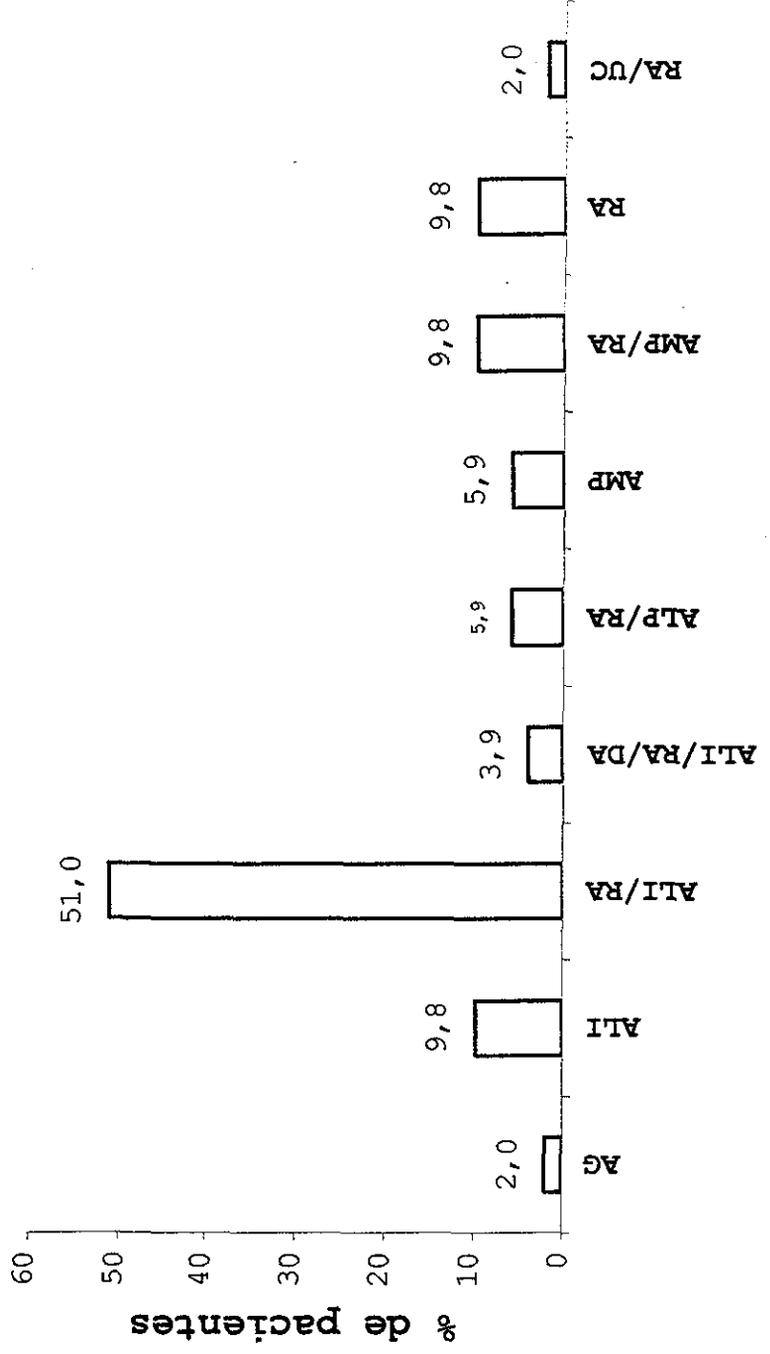
Es importante prevenir al paciente y a sus padres de las posibles reacciones inmediatas o tardías de la inmunoterapia. Así como también el tiempo de duración del tratamiento.

La vigilancia estrecha de estos pacientes es importante debido a que pueden llegar abandonar el tratamiento o pueden presentar reacciones adversas a la inmunoterapia.

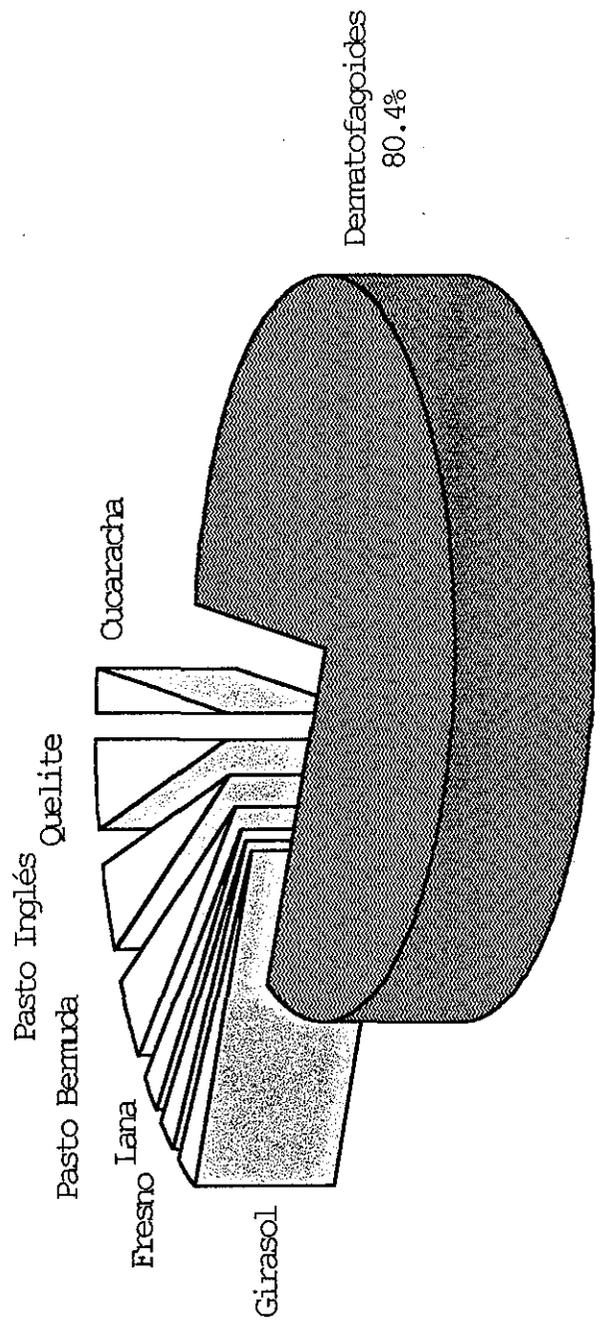
**Gráfica 1**  
**Población de niños que recibieron inmunoterapia**  
**Enero 1996 - Diciembre 2000**  
**n=2200**



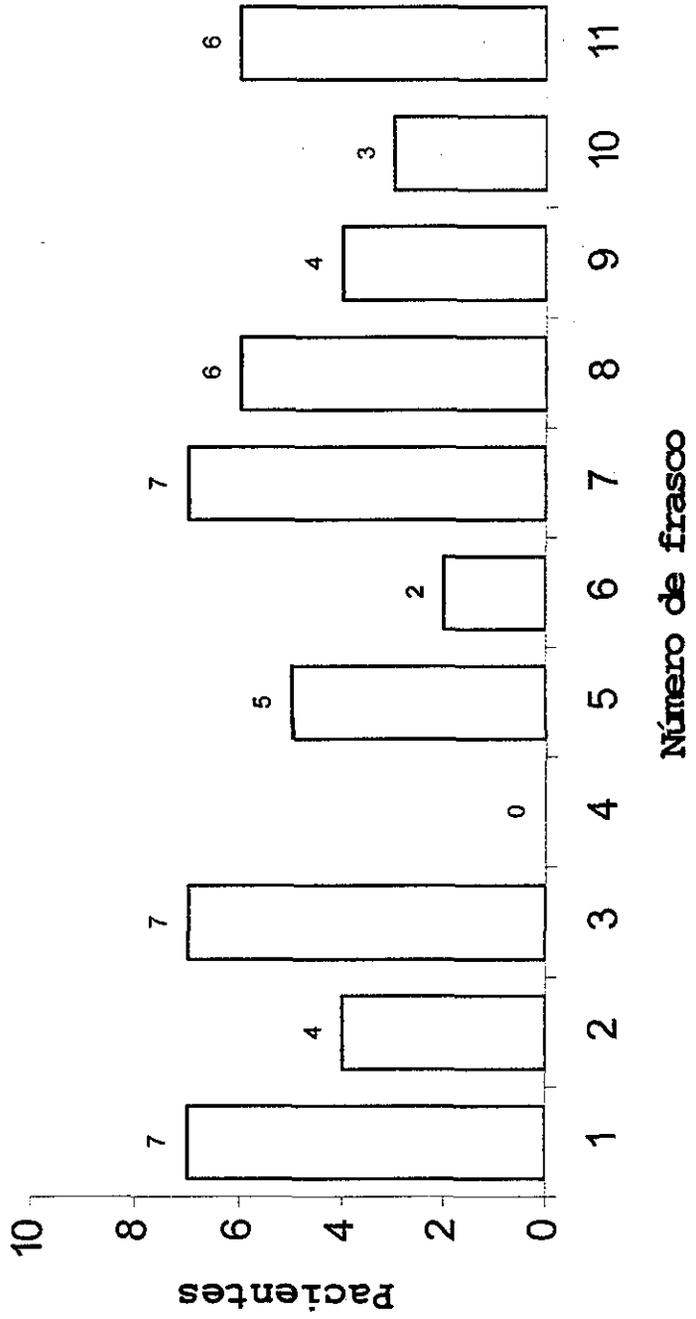
Gráfica 2  
Diagnóstico de los pacientes que recibieron  
inmunoterapia



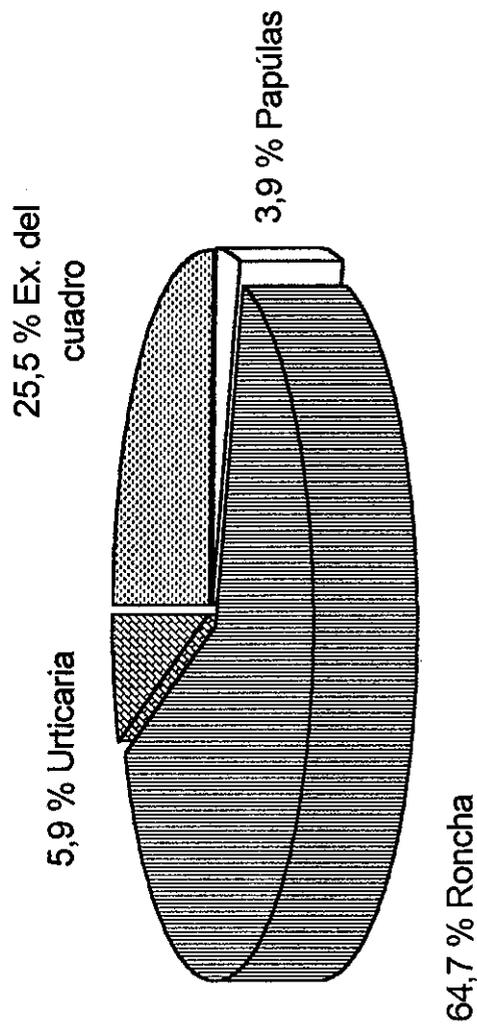
**Gráfica 3**  
**Tipo de alérgeno de los pacientes que recibieron inmunoterapia**



Gráfica 4  
Pacientes que recibieron inmunoterapia y presentaron  
reacción inmediata  
n=51



Gráfica 5  
Tipo de reacción inmediata en los pacientes que recibieron  
immunoterapia  
n=51



## **XII. BIBLIOGRAFÍA:**

- 1.- Jesús Pérez Martín, Inmunoterapia en el año 2000: historia y futuro, Revista Alergia México Vol XLI, Número 1, 1-2, 1994
- 2.- H. J. Malling, Allergen- specific immunotherapy. Present state and directions for the future, Allergy vol 54, 30-33, 1999.
- 3.- B. Rogala, Risk and Safety of immunotherapy, Allergy, vol 53, 473-476, 1998
- 4.- H.J. Malling, Immunotherapy as an effective tool in allergy treatment, Allergy, vol 53, 461-472, 1998
- 5.- G. Passalacqua, M. Bagnasco, Local immunotherapy: Pharmacokinetics, Allergy vol 53, 477-484, 1998
- 6.- Graciela Sosa Jiménez, Aída López García, incidencia de reacciones adversas a la inmunoterapia en pacientes alérgicos del Hospital Universitario de Puebla, Revista Alergia México, Vol. XLV, Número 6, 147-148 Noviembre - Diciembre 1998
- 7.- J. Bousquet, Who Position Paper, Allergen immunotherapy; therapeutic vaccines for allergic disease, Allergy, vol 44, suppl53, pag 1- 42, 1998

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

- 8.- Richard E. Crockett MD, Richard F Lockey MD, Vaccine Hypersensitivity, immunology and Allergy Clinics of North America vol 21, número 201 - 236 2001
- 9.- Cook P, Brtyant J, Davis W, Systemic reactions to immunotherapy. Am Acad Otolaryn Allergy, Vol 110, pag 487-93, 1994
- 10.- Norma Ps , Metre TE: Safety of allergenic immunotherapy. J Allergy Clin Immunol, vol 85, pag 522-24, 1990
- 11.- Reid MJ, Lockey RF, Fatalies from inmmunotherapy and skin testing. J Allergy Clin Immunol, vol 85, pag 180-83, 1990
- 12.- Taba A, García B, Rodríguez A. Prospective safe monitory study of inmuotherapy in allergy disorders. Drugs 1994;10:5-7.
- 13.- Muñoz V, Lopez L, Pedroza A, Huerta IJ. Reacciones adversas en 100 niños con inmunoterapia supervizada un año de seguimiento. Alerg Pediatr 1994;3:45-46.
- 14.- Malling HJ. Inmunotherapy as an effective tool in allergy treatment. Allergy 1998;53: 461-472.

- 15.- Arroyave CM. Inmunoterapia con alta concentración de alergenos en pacientes pediátricos con asma o rinitis alérgica. Revista alergia México. 1994;51: 121-125.
- 16.- Matioff SM, Esilit W, Parks P. Systemic reactions to immunotherapy. Allergy 1993;14:347-350