



Bases para el tratamiento de la rinitis alérgica

M. Ortega Calvo* y C. Martínez Manzanares**

*Centro de Salud Virgen de Belén. Pilas. Sevilla.

**Departamento de Medicina. Universidad de Sevilla.

La rinitis alérgica es la reacción sensibilizante que se presenta con mayor frecuencia gracias a la acción de los alérgenos inhalables. Tiene dos formas clínicas: la rinitis aguda estacional (mal denominada también "fiebre del heno") y la rinitis crónica perenne. El tratamiento de la rinitis alérgica se puede articular en tres pilares: evitar el alérgeno, los fármacos y la inmunoterapia.

Normalmente resulta casi imposible evitar el contacto con los alérgenos existentes fuera de la casa (pólenes); sin embargo, esto mismo debe de ser el argumento fundamental en aquellos pacientes con rinitis inducida por alimentos (tartracina) y en aquellos otros con sensibilidad a alérgenos del interior de la casa tales como el polvo o los animales domésticos.

El alérgeno del interior de la casa más importante es el polvo doméstico, al cual presentan un test cutáneo positivo entre el 20 y el 40% de pacientes con rinitis perenne¹⁻³ en contraste con una positividad de menos del 10% en individuos asintomáticos^{4,5}.

No existen muchos ensayos que hayan investigado específicamente la influencia de la reducción del polvo doméstico sobre los síntomas de rinitis. De los estudios que nosotros conocemos en la literatura que tratan este tema⁶⁻¹¹, dos de ellos no evalúan de forma objetiva los niveles de alérgeno^{7,8}. Los otros cuatro obtienen conclusiones de tipo positivo en forma de la reducción de los síntomas, pero a su vez dos de ellos son investigaciones abiertas y no controladas^{9,10}.

Entre los alérgenos provenientes de los animales domésticos, el más importante es el de los gatos, difícil de erradicar y que además posee una capacidad de diseminación más amplia que los del polvo doméstico. Entre los alérgenos del gato el más importante es el Fel dI, que se encuentra en saliva, glándulas sebá-

ceas y glándulas lagrimales¹². En el momento de la limpieza el pelo del gato se calienta y es esto lo que conlleva su alergenicidad, pues de una manera intrínseca no es sensibilizante.

En el interior de las casas, el Fel dI se puede encontrar en el polvo que está en el suelo y en los muebles y, debido a su facilidad de dispersión por el aire, también en las paredes¹³. Este alérgeno es resistente y se mantiene estable a la temperatura de la habitación¹⁴. El lavado regular reduce la cantidad de Fel dI en el pelo del animal, lo cual trae consigo la reducción de la tasa de acumulación alérgica dentro de la casa¹⁵. El método más útil para reducir la acumulación del alérgeno es evidentemente enviar el gato a otro lugar. Incluso haciendo esto, se necesitan a veces otras medidas como por ejemplo una limpieza intensa, la filtración del aire, retirar las alfombras y cambiar de lugar los muebles para la disminución de los niveles de Fel dI¹⁶.

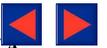
En cuanto a la farmacoterapia, se pueden utilizar una serie de medicamentos para producir mejoría sintomática (antihistamínicos tipo H1, descongestionantes nasales, antagonistas muscarínicos y corticosteroides tópicos) mientras otros tienen un claro perfil preventivo (cromoglicato sódico, necrodomil sódico). Todos ellos, a pesar de ser supresivos con la sintomatología, no influyen en la tendencia alérgica interna, aunque se ha demostrado¹⁷ que el uso de corticoides tópicos de forma regular reduce los niveles de IgE en las secreciones nasales de pacientes con rinitis alérgica.

Los clásicos antagonistas de los receptores H1 de la histamina han sido reemplazados en la actualidad por los más modernos antihistamínicos "no sedantes" tales como la terfenadina, el astemizol, la cetirizina y la loratadina y en algunos países por potentes antihistamínicos tópicos como la levocabastina¹⁸. Estos nuevos agentes terapéuticos se han puesto en uso gracias a sus menores efectos no deseables. Los antihistamínicos clásicos tenían a menudo efectos de tipo antagonista sobre receptores alfa y/o receptores de tipo muscarínico, actividad fenotiazina-like y antagonismo sobre los receptores de la 5 hidroxitriptamina.

Correspondencia: Dr. M. Ortega Calvo.
Avda. San Juan de la Salle.
Parque de Fomento. 1. 2.º B. 41008 Sevilla.

Recibido: 13-1-94; aceptado para su publicación: 15-2-94.

Arch Bronconeumol 1994; 30: 354-357



Desde un punto de vista clínico los nuevos antihistamínicos no sedantes tienen unos efectos comparables con los anteriores en cuanto a la reducción de los estornudos, a la disminución de la mucosidad y del picor nasal, pero no poseen mucho efecto sobre la congestión nasal¹⁹. Se ha descrito recientemente un efecto no deseable que empaña un tanto la relativa seguridad que tenía esta familia de fármacos. En algunos casos de sobredosis con astemizol y terfenadina se ha observado la existencia de una arritmia del tipo *torsade de pointes*²⁰⁻²² y también cuando se han administrado estos fármacos conjuntamente con antifúngicos del tipo ketoconazol²³ e itroconazol²⁴ y con el antibiótico macrólido eritromicina²⁵.

Esta arritmia se debe a la prolongación del espacio QT que ocurre gracias a la interferencia en los canales de repolarización del potasio²⁶. Los niveles elevados de fármacos que pueden producirse en los casos de sobredosis o secundarios a la interacción de fármacos debido a la interacción en el metabolismo del sistema del citocromo P450, hacen que este efecto secundario pueda ser más probable. Potencialmente la interacción de fármacos es menor en el caso de la cetirizina no metabolizada y de la levocabastina tópica.

Para tratar de mejorar el poco efecto que sobre los síntomas de bloqueo nasal tienen los antihistamínicos tipo H1, se han investigado productos combinados a base de estos últimos y de descongestionantes por vía oral tales como la fenilpropanolamina o la pseudoefedrina. Se confiere de esta forma cierto beneficio clínico pero a expensas de un posible insomnio²⁷. El hecho de que se produzca taquifilaxia con el uso continuo de estos medicamentos no se ha esclarecido de forma adecuada²⁸.

Otra forma de acercamiento terapéutico al bloqueo nasal, que actúa además sobre el picor y la rinorrea, es la interferencia en la producción o en la actividad de los leucotrienos dentro de la misma cavidad nasal. El metabolismo del ácido araquidónico por la ruta de la 5 lipoxigenasa conduce a la formación de los leucotrienos cisteínicos (C4 y D4) y a la del leucotrieno dihidroxiácido B4. Todas estas sustancias se hayan imbricadas en mayor o menor medida en la patogénesis de la rinitis alérgica y los dos tipos tienen receptores celulares diferentes. Entre los fármacos que actúan sobre la acción de los leucotrienos, podemos contemplar 2 grupos: los inhibidores de la 5 lipooxigenasa y los antagonistas de los leucotrienos propiamente dichos, especialmente del B4.

El zileutan, un inhibidor de la 5 lipooxigenasa en fase experimental, ha demostrado que puede inhibir la obstrucción nasal producida por alérgenos²⁹. Mediante una prueba clínica (manteniendo a los pacientes durante 2 días en un parque) un antagonista del receptor del leucotrieno D4 (ICI204, 219) ha demostrado también su eficacia en la disminución de los síntomas de la rinitis³⁰.

En el terreno profiláctico, los corticoides nasales son los que proporcionan un mayor beneficio, previniendo el desarrollo del picor nasal, de los estornudos, de la rinorrea y del bloqueo nasal siempre y cuando se

utilicen de una forma regular durante la época de descompensación de la fiebre del heno (primavera, verano u otoño). Aunque utilizados de forma conjunta el cromoglucato y el necrodomil sódico son superiores frente a placebo en ensayos clínicos realizados sobre pacientes afectados de rinitis alérgica estacional³¹⁻³⁴ y el cromoglicato sólo en el caso de rinitis alérgica perenne^{35,36}, la magnitud de su efecto es menor cuando se compara con la terapia corticoide tópica³⁷.

La investigación sobre los mecanismos de acción de estos principios ha revelado que tanto el cromoglucato como los corticoides reducen la eosinofilia nasal asociada a la rinitis estacional^{31,38} mientras que estos últimos también previenen la acumulación de mastocitos relacionada con alérgenos dentro del epitelio de la vía aérea^{38,39}. Tales efectos sobre la cinética celular están relacionados probablemente con la inhibición de la síntesis y/o liberación de citocinas.

El cromoglicato inhibe al factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) estimulado de forma inmunológica y liberado en cultivos de piel⁴⁰. La molécula de TNF- α humana en su forma madura es un péptido de 157 aminoácidos (17 KD) que proviene de un propéptido que tiene 76 aminoácidos más. Posee una estructura trimérica y no está glucosilado, conteniendo cada una de sus subunidades un puente disulfuro. El gen que codifica su producción se encuentra en el complejo mayor de histocompatibilidad (cromosoma 6). El TNF- α está implicado en diversas circunstancias biológicas (inflamación, caquexia, remodelado tisular, citotoxicidad de células transformadas, reacciones autoinmunes, sepsis sistémicas). Los corticoides, mediante su efecto en el núcleo celular, se ha demostrado que modifican la transcripción genética y el traslado de ese tipo de información sobre diversas citocinas⁴¹.

La inmunoterapia ha demostrado una eficacia clínica notable en numerosos estudios. La capacidad del tratamiento con fármacos es en ocasiones bastante limitada para la disminución clínica de los síntomas, por lo que se recomienda el tratamiento con inmunoterapia como una parte integral de la terapéutica de la rinitis alérgica. Con él se puede reducir la severidad de la expresión clínica de la enfermedad, se puede aumentar la calidad de vida del paciente y disminuir el coste y el riesgo de la farmacoterapia, aunque también es cierto que la inmunoterapia posee unos riesgos intrínsecos que es imposible ignorar.

La composición final de un extracto alérgico depende de muchos factores; de entre ellos los más importantes son: a) la naturaleza del material de origen; b) el manejo de ese mismo material en forma previa a la extracción; c) el rigor en el proceso de extracción; d) el proceso de degradación durante la extracción; e) la depleción de ciertos componentes durante la purificación (realizada mediante diálisis, ultrafiltración, etc.), y f) la degradación durante el tiempo de almacenamiento (especialmente importante cuando los alérgenos son mixtos).

Los estudios de tipo coste-beneficio en la inmunoterapia de las alteraciones alérgicas presentan problemas de evaluación en el momento del análisis. En la



bibliografía existen varios ensayos clínicos controlados, a doble ciego y aleatorizados sobre la inmunoterapia específica en pacientes con rinitis estacional sensible al polen de la hierba⁴² que muestran beneficio terapéutico incluso en aquellos pacientes que no habían podido controlarse bien anteriormente con medicamentos⁴³.

El tratamiento a base de inmunoterapia previene el aumento estacional de IgE específica en los individuos sensibles al polen pero este efecto se pierde cuando el tratamiento se realiza de forma discontinua^{44,45}. En un estudio en el que se compara la inmunoterapia y la farmacoterapia en el tratamiento de la rinitis alérgica estacional⁴⁶ se ha demostrado que la terapia esteroide tópica con budesonida es superior tanto en eficacia como en seguridad clínica a la inmunoterapia.

Los mecanismos fisiopatológicos de tipo básico que intentan explicar la acción de la inmunoterapia son todavía objeto de discusión. Se han observado diversas respuestas en los anticuerpos séricos^{47,48}, se han publicado también acciones diversas sobre los mediadores y las células efectoras de hipersensibilidad⁴⁹⁻⁵³. De entre ellas quizás la más interesante haya sido la reciente constatación del descenso de células mastocíticas en cepillados de epitelio nasal después de una inmunoterapia adecuada en sujetos con alergia a ácaros y con rinitis perenne⁵⁰. La inmunoterapia ha demostrado tener importancia en las respuestas biológicas de los linfocitos T⁵⁴⁻⁵⁹ y parece ser que posee cierto efecto sobre las respuestas tardías de células y citocinas^{60,61}.

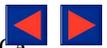
Existen algunas evidencias experimentales que permiten pensar que la inmunoterapia actúa mediante la modulación de las respuestas de los linfocitos T a la exposición posterior del alérgeno, compatibilizando este hecho con la inducción de tolerancia de los linfocitos T *in vitro*⁶⁰. Las estrategias futuras pueden dirigirse hacia el desarrollo de péptidos⁶¹ que induzcan tolerancia en los linfocitos T y que además no estimulen los mastocitos, aumentando de esta forma la eficacia y disminuyendo el riesgo de anafilaxia durante la inmunoterapia.

A modo de conclusión, podemos referir que el eje fundamental en la terapéutica de la rinitis alérgica es la consideración de ésta, al igual que el asma, como una enfermedad inflamatoria de la mucosa. Los pacientes con sintomatología diaria se pueden beneficiar de una terapia corticoide tópica especialmente cuando el bloqueo nasal es el síntoma preponderante. Los síntomas intermitentes en forma de picor nasal, estornudos y rinorrea deben de ser tratados con antihistamínicos no sedativos por vía oral o tópica, mientras que el bloqueo nasal ocasional responde bien a los vasoconstrictores tópicos. La inmunoterapia estará especialmente indicada en aquellos pacientes con rinitis estacional sensible al polen de la hierba.

BIBLIOGRAFÍA

1. Viner AS, Jackman N. Retrospective study of 1,271 patients diagnosed as perennial rhinitis. *Clin Allergy* 1976; 6: 251-259.

2. Pantorello E, Ortolani C, Luraghi MT, Pravettoni V, Sillano V, Froli M, Anabile G, Zanussi C. Evaluation of allergic aetiology in perennial rhinitis. *Ann Allergy* 1985; 55: 854-856.
3. Trang RB, Tsai L-C, Hwang H-M, Hwang B, Wu K-G, Hung M-W. The prevalence of allergic disease and IgE antibodies to house dust mite in school-children in Taiwan. *Clin Exp Allergy* 1990; 20: 33-38.
4. Barbee RA, Lebowitz MD, Thompson HC, Burrows B. Immediate skin test reactivity in a general population sample. *Ann Int Med* 1976; 84: 129-137.
5. Ortolani C, Miodonna A, Adami R, Restuccia M, Zanussi C. Correlation of the specific IgE in serum and nasal secretions with clinical symptoms in atopics. *Clin Allergy* 1981; 11: 249-256.
6. Howarth PH, Lunn A, Tomkins S. Bedding barrier intervention in house dust mite respiratory allergy. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 140.
7. Bowler SD, Mitchell CA, Miles J. House dust mite control and asthma: a placebo control trial of cleaning air filtration. *Ann Allergy* 1985; 55: 498-500.
8. Reisman RE, Mauriello PM, Davis GB, Georgitis JM, DeMasi JM. A double-blind study of the effectiveness of a high-efficiency particulate air (HEPA) filter in the treatment of patients with perennial allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 1.050-1.057.
9. Kersten W, Stollewerk D, Musken H. Klinische Studie zur Wirksamkeit der akariziden Substanz Acarosan bei Hausstaubmilbenallergien. *Allergologie* 1988; 11: 371-390.
10. Morrow Brown H, Merrett TG. Effectiveness of an acaricide in management of house dust mite allergy. *Ann Allergy* 1991; 67: 25-31.
11. Kneist FM, Young E, Van Praag MCG, Vos H, Kort HSM, Koers WJ, De Maat-Bleeker F, Van Bronswijk JEMH. Clinical evaluation of a double-blind dust mite avoidance trial with mite-allergic rhinitic patients. *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 39-47.
12. Bartholome K, Kissler W, Baer H, Kopietz-Schulte E, Wahn U. Where does cat allergen 1 come from? *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76: 503-506.
13. Luczynska C, Li Y, Chapman MD, Platts-Mills TAE. Airborne concentrations and particle distribution of allergen derived from domestic cats (*Felis domesticus*) measurements using a cascade impactor, liquid impinger and a two site monoclonal antibody assay for *Fel d1*. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 361-367.
14. Leitermann K, Ohman JL. Cat allergen: Biochemical, antigenic and allergenic properties. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 147-153.
15. Glinert R, Wilson P, Wedner HJ. *Fel d1* is markedly reduced following sequential washing of cats. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 225.
16. Blay F de, Chapman MD, Platts-Mills TAE. Airborne cat allergens (*Fel d1*). Environmental control with the cat *in situ*. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1.334-1.339.
17. Paganelli R, Quinti I, di-Sabatinom A, d-Offizi GP, Scale E, Meglio P, Auti F. Topical flunisolide treatment of perennial rhinitis: clinical and immunological effect. *Allergol-Immunopathol* 1992; 20: 124-126.
18. Janssens M M-L, Vanden Bussche G. Levocabastine: an effective topical treatment of allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 1991; 21 Supl 2: 29-36.
19. Howarth PH. Allergic rhinitis: a rational choice of treatment. *Respiratory Medicine* 1989; 83: 179-188.
20. Croft M. Torsades-de-pointes after astemizole overdose. *Br Med J* 1986; 292: 660.
21. Simons FER, Kesselman MS, Giddins NG, Pelech AN, Simons KJ. Astemizole induced torsades-de-pointes. *Lancet* 1988; 2: 624.
22. Monahan BP, Ferguson CL, Killeary ES, Lloyd BK, Tray J, Cantilena LR. Torsades-de-pointes occurring in association with terfenadine use. *JAMA* 1992; 264: 2.788-2.790.
23. Zimmerman M, Duruz H, Broccand O, Levy D, Lacates D, Bloch A. Torsades-de-pointes after treatment with terfenadine and ketoconazole. *Eur Heart J* 1992; 13: 1.002-1.003.
24. Pohjola-Sintonen S, Viitasalo M, Toivonen L, Neuronen P. Torsades-de-pointes after terfenadine-itraconazole interaction. *Br Med J* 1993; 306: 186.
25. Honig PK, Woosley RL, Zamani K, Conner DP, Canilena LR.



- Changes in the pharmacokinetics and electrocardiographic pharmacodynamics of terfenadine with concomitant administration of erythromycin. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 52: 231-238.
26. Kemp JP. Antihistamines -is there anything safe to prescribe. *Annals of Allergy* 1992; 169: 276-280.
 27. Stroh JE, Ayars GH, Bernstein IL, Kemp JP, Podleski WK, Prenner BM, Schoenwetter WF, Salzmann JK. A comparative tolerance study of terfenadine-pseudoephedrine combination tablets and pseudoephedrine tablets in patients with allergic or vasomotor rhinitis. *J Int Med Res* 1988; 16: 420-427.
 28. Busse WW, Creticos PG, Dolovitch J et al. Double-blind eastern multicenter trial of levocabastine-D in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 194.
 29. Knapp HR. Reduced allergen-induced nasal congestion and leukotriene synthesis with an orally active 5-lipoxygenase inhibitor. *New Eng J Med* 1990; 323: 1.745-1.748.
 30. Donnelly A, Glass M, Muller B, Smart S, Hutson J, Minkwitz MC, Casale TB. Leukotriene D₄ (LTD₄) antagonist ICI204, 219 relieves ragweed allergic rhinitis symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 259.
 31. Handelman N, Friday GA, Schwartz HJ et al. Cromolyn sodium nasal solution in the prophylactic treatment of polleninduced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 59: 237-242.
 32. Orgel HA, Meltzer EO, Kemp JP, Osborn NK, Welch MJ. Comparison of intranasal cromolyn sodium, 4% and oral terfenadine for allergic rhinitis: symptoms, nasal cytology, nasal ciliary clearance and rhinomanometry. *Ann Allergy* 1991; 66: 237-244.
 33. Schuller DE, Selcow JE, Joos TH et al. A multicentre trial of nedocromil sodium, 1% nasal solution, compared with cromolyn sodium and placebo in ragweed seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 554-561.
 34. Druce HM, Goldstein S, Melamed J, Grossman J, Moss BA, Townley RG. Multicentre, placebo-controlled study of nedocromil sodium 1% nasal solution in ragweed seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy* 1990; 65: 212-216.
 35. Cohan RH, Bloom FL, Rhwades RB, Wittig HJ, Haugh LD. Treatments of perennial allergic rhinitis with cromolyn sodium. *J Allergy Clin Immunol* 1976; 58: 121-128.
 36. Resta O, Foschino Barbaro MP, Carnimeo N. A comparison of sodium cromoglycate nasal solution and powder in the treatment of allergic rhinitis. *Br J Clin Pract* 1982; 36: 94-98.
 37. Welsh PW, Sticker WE, Chu-Pin Chu MS et al. Efficacy of beclomethasone nasal solution, flunisolide and cromolyn in relieving symptoms of ragweed allergy. *Mayo Clin Proc* 1987; 62: 125-134.
 38. Feather I, Peroni D, Wilson S, Smith S, Howarth PH. Prophylactic fluticasone propionate aqueous nasal spray (FP) suppresses eosinophil and mast cell accumulation in seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 260.
 39. Gómez E, Clague TE, Gatland D, Davies RJ. Effect of topical corticosteroids on seasonally induced increased in nasal mast cells. *Br Med J* 1988; 296: 1.572-1.573.
 40. Klein LM, Larker RM, Matis WL, Murphy GF. Degranulation of human mast cells induces an endothelial antigen central to leucocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci* 1989; 86: 8.972-8.976.
 41. Schleimer RP. Glucocorticosteroids: their mechanism of action and use in allergic diseases. En: Middleton et al, editores. *Allergy principles and practice*. St. Louis: Mosby, 1993; 893-925.
 42. Bousquet J, Michel F-B. Immunotherapy. En: Mygind N, Naclerio RM, editores. *Allergic and non-allergic rhinitis clinical aspects*. Copenhagen: Munksgaard, 1993; 137-148.
 43. Varney VA, Gaga M, Aber VR, Kay AB, Durham SR. Usefulness of immunotherapy in patients with severe summer hay fever uncontrolled by antiallergic drugs. *Br Med J* 1991; 302: 265-269.
 44. Gleich GJ, Zimmerman EM, Henerson LL, Yunginger JW. Effect of immunotherapy on immunoglobulin E and immunoglobulin G antibodies to ragweed antigens: a six year perspective study. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 70: 261-271.
 45. Peng Z, Naclerio RM, Norman PS, Adkinson NF. Quantitative IgE-and IgG-subclass responses during and after long term ragweed immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 519-529.
 46. Juniper EF, Kline PA, Ramsdale EH, Hargreave FE. Comparison of the efficacy and side effects of aqueous steroid nasal spray (budesonide) and allergen-injection therapy (Pollinex-R) in the treatment of seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 606-611.
 47. Lichtenstein LM, Ishizaka K, Norman PS, Sobotka AK, Hill BM. IgE antibody measurements in ragweed hayfever. Relationship to clinical severity and the results of immunotherapy. *J Clin Invest* 1973; 52: 472-482.
 48. Kemeny DM, Tomioka H, Tsutsumi A, Koike T, Lessof MH, Lee TH. The relationship between anti-IgE auto-antibodies and the IgE response to wasp venom during immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 1990; 20: 67-69.
 49. McHugh S, Ewan P. Reduction in increased serum neutrophil chemotactic activity following effective hyposensitisation in house dust mite allergy. *Clin Exp Allergy* 1989; 19: 327-340.
 50. Otsuka H, Mezawa A, Ohnishi M, Okubo K, Seki H, Okuda M. Changes in nasal metachromatic cells during allergen immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 115-120.
 51. Varney VA, Jacobson M, Gaga M, Kay AB, Durham SR. Effects of grass pollen immunotherapy on cutaneous mast cell sub-types and immediate sensitivity to allergen and histamine [resumen]. *Thorax* 1992; 47: 87.
 52. Creticos PS, Franklin Adkinson N Jr, Kagey-Sobotka A, Proud D, Meier HL, Naclerio RM, Lichtenstein LM, Norman PS. Nasal challenge with ragweed in hayfever patients: Effect of immunotherapy. *J Clin Invest* 1985; 76: 2.247-2.253.
 53. Furin MJ, Norman PS, Creticos PS, Proud D, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM, Naclerio RM. Immunotherapy decreases antigen-induced eosinophil migration into the nasal cavity. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 27-32.
 54. Rocklin RE, Sheffer AL, Greineder DR, Melmon KL. Generation of antigen-specific suppressor cells during allergy desensitisation. *New Engl J Med* 1980; 302: 1.213-1.219.
 55. Parker WA, Whisman BA, Apaliski SJ, Reid MJ. The relationships between late cutaneous responses and specific antibody responses with outcome of immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 667-677.
 56. Pienkowski MM, Norman PS, Lichtenstein LM. Suppression of late-phase skin reactions by immunotherapy with ragweed extract. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76: 729-734.
 57. Durham SR, Varney VA, Jacobson MR, Sudderick RM, Kay AB. Effect of grass pollen immunotherapy on allergen-induced early and late nasal responses [resumen]. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 290.
 58. Frew AJ, Kay AB. Relationship between infiltrating CD4+ lymphocytes, activated eosinophils and the magnitude of the allergen-induced late phase cutaneous reaction. *J Immunol* 1988; 141: 4.158-4.164.
 59. Kay AB, Sun Ying, Varney V, Gaga M, Durham SR, Moqbel R, Wardlaw AJ, Hamid Q. Messenger RNA expression of the cytokine gene cluster, IL-3, IL-4, IL-5, and GM-CSF in allergen-induced late-phase cutaneous reactions in atopic subjects. *J Exp Med* 1991; 173: 175-178.
 60. O'Hehir RE, Yssel H, Verma S de Vries JE, Spits H, Lamb JR. Clonal analysis of differential lymphokine production in peptide and superantigen-induced T cell anergy. *Int Immunol* 1991; 3: 819-826.
 61. Chapman MD. Use of non stimulatory peptides; a new strategy for immunotherapy? *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 300-302.