

Inmunoterapia en el asma. ¿Tiene algún papel?

J.R. Villa Asensi

Sección de Neumología. Hospital Infantil del Niño Jesús. Madrid.

(*An Esp Pediatr* 2002; 56 [Supl 2]: 12-16)

INTRODUCCIÓN

Aunque la inmunoterapia es una práctica utilizada desde que fue introducida por Noon en 1911, su papel en el tratamiento del asma continúa siendo muy debatido^{1,2}. A pesar de que estamos en la época de la medicina basada en la evidencia, todavía hoy en día la actitud ante la inmunoterapia depende más de los convencimientos personales (o de la especialidad que uno escogió en su día al hacer el MIR) que de las pruebas aportadas por los estudios científicos.

La inmunoterapia específica consiste en la administración de cantidades gradualmente crecientes de un extracto alérgico a una persona alérgica para reducir los síntomas asociados con la exposición posterior al alérgeno. El mecanismo de acción de la inmunoterapia no es bien conocido. Tras el inicio del tratamiento se produce un incremento inicial de los niveles de inmunoglobulina E (IgE) específica seguido de una disminución progresiva de la misma sin llegar a desaparecer completamente. También se produce un incremento de los anticuerpos IgG específicos (anticuerpos bloqueantes). Existe la hipótesis de que estos anticuerpos interceptarían al antígeno antes de que pudiera unirse a la IgE. Un mecanismo de acción más probable es que pueda modificar la respuesta Th2 mediante la estimulación Th0/Th1 o mediante la inhibición Th2 o ambos³.

Para considerar que un tratamiento deba ser utilizado en el asma debe cumplir los siguientes requisitos:

1. Debe ser eficaz.
2. Debe ser seguro.
3. Debe ser igual o más útil que las alternativas existentes o debe añadir algo si se utiliza en combinación con otros tratamientos.
4. Debe tener una buena relación coste-eficacia.

Por lo tanto, el análisis que vamos a realizar se basará en intentar contestar a estas preguntas.

MATERIAL Y MÉTODO

Revisión de las bases de datos de medicina basada en la evidencia. Cochrane Collaboration, Bandolier, ACP Journal Club, Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE), The CAT bank of Critically Appraised Topics, Evidence Based Pediatrics.

Realización de búsqueda en PubMed. Se realizó una búsqueda en la base de datos de Medline a través de PubMed de todos los ensayos clínicos, aleatorizados y controlados sobre inmunoterapia y asma en niños en los últimos 10 años con la orden: Search immunotherapy and asthma Field: All Fields, Limits: All Child: 0-18 years, 10 Years, Clinical Trial, Human. También se realizó otra búsqueda en PubMed mediante la "Clinical Queries using Research Methodology Filters" con la siguiente orden: (asthma and subcutaneous immunotherapy and children) AND (randomized controlled trial [PTYP] OR drug therapy [SH] OR therapeutic use [SH:NOEXP] OR random* [WORD]) poniendo énfasis en la sensibilidad de la búsqueda lo que permite localizar la gran mayoría de los artículos publicados sobre el tema. Este tipo de búsqueda tiene una sensibilidad del 99% y una especificidad del 74%⁴.

Revisión de las guías terapéuticas. Se revisaron las siguientes guías buscando la opinión de los expertos: GINA versión 2002, Expert Panel 2, guía Canadiense, artículo de opinión de la OMS.

RESULTADOS

Eficacia

La eficacia de un tratamiento se debe medir de acuerdo a las prácticas de la medicina basada en la evidencia. Debe demostrarse en ensayos clínicos a doble ciego y controlados con placebo con un número adecuado de pacientes y con unos objetivos primarios y secundarios claramente establecidos. Existen una serie de estudios que comparan la inmunoterapia con un placebo en el tratamiento del asma. Los resultados son variados y muchas veces difíciles de in-

terpretar pues los extractos son distintos en cada estudio, el tipo de pacientes es muy variado, los diseños no son siempre correctos y el número de pacientes es escaso. Al hacer una revisión de la bibliografía, aparte de la escasísima calidad general de los estudios publicados, lo que más llama la atención es que en numerosas ocasiones las conclusiones de los artículos se alejan de las que realmente pueden obtenerse leyendo los resultados del estudio.

En los últimos años se ha utilizado el metaanálisis que es una herramienta estadística que permite evaluar de forma global los resultados de diversos estudios. En un estudio de las revisiones sistemáticas y metaanálisis en el tratamiento del asma, Jadad ha encontrado que en la mayoría de las revisiones publicadas en revistas de prestigio, en muchas ocasiones financiadas por la industria farmacéutica, existen graves errores metodológicos que limitan su valor. Considera que las revisiones de la colaboración Cochrane son más rigurosas⁵.

He encontrado 2 metaanálisis suficientemente amplios en la bibliografía^{6,7}. El más importante de ellos es el realizado por Abramson et al para la Colaboración Cochrane⁶. Este metaanálisis fue inicialmente publicado en 1995⁸ y, posteriormente, se ha continuado revisando. La última modificación sustancial ha sido realizada el 29 de enero de 1998. En esta revisión se incluyeron estudios aleatorizados hasta 1997: 54 ensayos clínicos de los cuales 25 fueron sobre inmunoterapia con ácaros, 14 con polen, 8 con epitelio de animales, 2 con *Cladosporium* y 6 con alérgenos múltiples. Este metaanálisis encontró que globalmente, los pacientes sometidos a inmunoterapia específica tuvieron una reducción significativa de los síntomas de asma y de la medicación requerida para su control. Respecto a su efecto sobre los estudios de función pulmonar encontraron que la inmunoterapia reduce significativamente la hiperreactividad bronquial ante estímulos específicos (alérgenos); su efecto sobre la hiperreactividad bronquial inespecífica es menos predecible. No se encontró efecto sobre el volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV₁), pico espiratorio máximo (PEF) ni otras medidas de función pulmonar. Como conclusión, los revisores consideran que la inmunoterapia puede reducir los síntomas de asma y el uso de medicación, pero que se desconoce la magnitud de este efecto comparado con el de otros tratamientos para el asma y que la posibilidad de efectos adversos graves debe tenerse en cuenta.

Dentro de esta revisión hay muy pocos niños, por lo que sus resultados no pueden ser directamente extrapolados a lo que puede ocurrir en pacientes de esta edad. No ha sido posible realizar un metaanálisis con los datos pediátricos por la escasez de estudios⁹. Hemos realizado una revisión del Medline de todos los estudios aleatorizados sobre inmunoterapia convencional realizados en niños en los últimos 10 años encontrando tan sólo 5 estudios¹⁰⁻¹⁴, de ellos sólo tres fueron controlados con placebo^{10,11,13}.

Peroni et al¹³ realizaron un estudio a doble ciego controlado con placebo en 23 niños asmáticos con sensibili-

zación a *Dermatophagoides pteronyssinus* mientras estaban en una residencia a gran altura. Todos los niños, independientemente del tratamiento, mejoraron clínicamente y en su función pulmonar. Los niños que siguieron tratamiento con inmunoterapia tuvieron una disminución en la reactividad cutánea a *D. pteronyssinus* mayor que los que estaban con placebo; sin embargo, no hubo diferencias entre los grupos en cuanto a la mejoría de la función pulmonar o del test de provocación bronquial con histamina. A pesar de estos pobres resultados los autores concluyen que la inmunoterapia beneficia a los niños con asma.

Adkinson et al¹¹ han realizado el mayor estudio controlado con placebo de inmunoterapia en niños con asma. En este estudio 121 niños con asma perenne moderada a grave recibieron inmunoterapia con varios alérgenos a los que eran sensibles o placebo durante 18 meses o más. Utilizaron la medicación antiasmática mínima necesaria para obtener el control del asma. En ambos grupos se produjo una reducción significativa de la medicación necesaria para controlar el asma sin haber diferencia entre ambos. Se produjo una remisión parcial o completa del asma en el 31% de los niños que utilizaron inmunoterapia y en el 28% de los niños con placebo no habiendo diferencia entre los grupos. No encontraron diferencia entre los grupos en el uso de cuidados médicos, síntomas o pico-flujo. La PC₂₀ para metacolina aumentó en ambos grupos no habiendo diferencia entre ellos. Los autores concluyen que la inmunoterapia no tuvo ningún efecto apreciable en niños que recibían el tratamiento médico adecuado.

Hedlin et al¹⁰ realizaron un estudio en 29 niños con asma alérgica con sensibilidad a polen y gato o ácaros, para valorar el efecto de un extracto de epitelio de gato o ácaros. Hicieron 2 grupos el grupo A recibió un extracto de polen y gato o ácaros, el grupo B un extracto de polen y placebo. Encontraron una mejoría en el grupo A en cuanto a la hiperreactividad bronquial específica a gato o ácaros; sin embargo, no encontraron diferencias entre ambos grupos en el test de provocación bronquial con histamina ni en la necesidad de budesonida inhalada.

Recientemente se han publicado los resultados de un estudio aleatorizado y abierto en el que se pretendía comprobar si el uso de la inmunoterapia en niños alérgicos exclusivamente al polen y con rinitis podría evitar la aparición de asma tras 3 años de tratamiento¹⁴. En este estudio se incluyeron 208 niños (6-14 años) de 6 centros. De los que terminaron el seguimiento de 3 años, recibieron inmunoterapia 97 niños y 94 sirvieron como grupo control (abierto). De los niños que tenían asma al inicio del estudio (20%) sólo 2 se curaron de su asma a los 3 años de seguimiento, no especifican si pertenecían al grupo control o al que recibió tratamiento activo. A los 3 años de tratamiento, el 24% de los niños que habían recibido inmunoterapia desarrollaron asma frente al 40% en los niños del grupo control (*odds ratio* [OR], 2,52 [1,3-5,1], *p* < 0,05). Hay que tener en cuenta que de los 6 centros en los que se rea-

lizó el estudio, sólo en uno encontraron diferencias favorables a la inmunoterapia, en 4 no encontraron diferencias y en uno el resultado fue muy favorable al grupo control. Teniendo en cuenta que éste fue un estudio abierto (tanto el médico como el paciente conocían el tratamiento) y que no existió tratamiento con placebo (no puede descontarse el efecto placebo del tratamiento, que en el asma se acerca al 30%), estos resultados deben mirarse con mucha cautela. Los autores no encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a la mejoría del test de metacolina medido durante la primavera, pero sí cuando la midieron en invierno en el primer y tercer año pero no al segundo año. Hubo mejoría significativa en el grupo de inmunoterapia en cuanto a síntomas rinoconjuntivales.

Cantani et al¹² realizaron un estudio abierto en 300 niños con asma con sensibilización a polen o ácaros durante 3 años, la mitad recibió inmunoterapia y la otra mitad sirvió como grupo control (no recibió placebo). Los autores encontraron una disminución muy significativa en el número de días y noches sin asma, en el uso de medicación, el número de ataques de asma y la calidad de vida favorable al grupo de niños que utilizaron inmunoterapia.

Como puede comprobarse, el número de estudios realizados en pediatría es muy pequeño. Entre los estudios que hemos reflejado, sólo el de Cantani et al¹² encontró unos resultados claramente favorables en la inmunoterapia y hemos de tener en cuenta que este estudio fue abierto y no existió un control con placebo. Como hemos dicho, el efecto placebo en el asma es tan intenso que no se puede aceptar ningún estudio abierto sin placebo para valorar el efecto de un tratamiento. En los 3 estudios en los que se utilizó placebo, el efecto de la inmunoterapia fue mínimo o nulo. El estudio más importante realizado hasta el momento actual es el de Adkinson et al¹¹, pues cuenta con el mayor número de pacientes y fue controlado con placebo. En su contra este estudio tiene el que se realizó en pacientes polisensibilizados y con extractos con varios alérgenos, lo que no es lo aconsejado, pero sí una práctica habitual. Por este motivo, sus resultados no pueden extrapolarse a pacientes monosensibilizados.

Se ha sugerido que la inmunoterapia podría modificar la historia natural de la enfermedad alérgica. Algunos estudios no controlados en niños han sugerido que la inmunoterapia podría provocar la remisión completa del asma. Dado que la remisión espontánea del asma en los niños es relativamente frecuente, no puede aceptarse de ninguna manera el resultado de estos estudios que no tuvieron grupo control. En el estudio PAT sólo 2 pacientes tuvieron remisión de su enfermedad tras 3 años de inmunoterapia¹⁴.

Seguridad

Una de las razones por las que la inmunoterapia se ha dejado de utilizar en algunos países como el Reino Unido o se ha restringido su uso en otros, es la posibilidad de la aparición de reacciones adversas graves, incluso mortales.

Existen varios tipos de reacciones, tanto sistémicas como locales que pueden ocurrir con la inmunoterapia de alérgenos. Los pacientes con asma tienden a presentar reacciones bronquiales más graves que los no asmáticos. Las reacciones locales importantes no siempre predicen el inicio de una reacción sistémica mayor. Sobre un estudio de 2.989 reacciones sistémicas, la mayoría tuvo lugar en ausencia de una reacción local grande previa. En 1986, el Comité Británico sobre Seguridad del Medicamento comunicó 26 muertes asociadas con inmunoterapia en 1957, cinco de las cuales habían tenido lugar en los últimos 18 meses¹⁵. En 1987, la American Academy of Allergy and Immunology (AAAI) revisó 46 muertes relacionadas con inmunoterapia entre 1945 y 1984. Otro informe posterior encontró otras 17 muertes entre 1985 y 1989. Se calcula que mueren entre 3 y 5 personas al año en Estados Unidos por causas relacionadas con la inmunoterapia¹⁶. Los factores de riesgo para muerte en relación con inmunoterapia fueron: asma mal controlada, uso de bloqueadores beta, errores en la dosificación, vacunas con altas dosis de alérgeno o pacientes hipersensibles al alérgeno¹⁷. La mayoría de las reacciones sistémicas son leves y ocurren en los primeros 30 min tras la inyección de la vacuna. Por ello se recomienda que si un paciente recibe inmunoterapia se haga en un centro donde exista un equipo de reanimación y un médico disponible debiendo permanecer el paciente en el centro durante al menos media hora. Desgraciadamente, la mayoría de las vacunas que se ponen en nuestro país no se administran en las condiciones de seguridad adecuadas.

En cualquier caso, estas reacciones no son frecuentes. En una revisión de la Clínica Mayo encontraron reacciones sistémicas en sólo el 0,137 % de 79.593 inyecciones en 10 años y en ninguna hubo muerte¹⁸.

COMPARACIÓN CON LOS OTROS TRATAMIENTOS

No existen estudios que hayan comparado el efecto del tratamiento con inmunoterapia con el efecto del tratamiento farmacológico en el asma. Se han encontrado 2 estudios que comparan el efecto de la inmunoterapia con el de la budesonida nasal en rinitis alérgica. En ambos estudios, la budesonida nasal fue claramente superior a la inmunoterapia en el control clínico de la rinitis polínica^{19,20}.

El asma es una enfermedad multifactorial y compleja en el que la alergia tiene un papel importante, sobre todo en algunos pacientes, pero siempre existen otros factores precipitantes de asma como las infecciones virales, irritantes o ejercicio. La inmunoterapia puede modificar la respuesta alérgica, pero al contrario que la medicación antiinflamatoria, no protegerá frente a los otros factores.

RELACIÓN COSTE-EFICACIA

Es una falacia comparar el coste de la inmunoterapia con el coste de los tratamientos farmacológicos, pues la gran mayoría de los pacientes con asma que estén con inmunoterapia necesitarán además el tratamiento farmacológico.

En el estudio de Creticos et al²¹ realizado en adultos, calcularon un coste de la medicación en el grupo control de \$597 (dólares de 1987) por estación y de \$420 para el grupo de inmunoterapia al que habría que sumar el coste de la inmunoterapia (\$314 el primer año y \$213 el segundo).

Opinión de los expertos

GINA (*Global Initiative for Asthma*) revisión 2002²²

La última revisión del GINA considera que a pesar de que hay evidencia de la eficacia de la inmunoterapia existen todavía algunas preguntas importantes: ¿qué pacientes se beneficiarían más de este tratamiento?, ¿es más eficaz la inmunoterapia frente algunos alérgenos que frente a otros?, ¿cuál es su efecto a largo plazo comparado con el tratamiento antiinflamatorio?, y, finalmente, ¿qué parámetros clínicos se afectan con más probabilidad con este tratamiento? Debido a estas preguntas y al efecto modesto que tiene la inmunoterapia en el asma, sobre todo comparado con los corticoides inhalados, consideran que los posibles beneficios de este tratamiento deben valorarse en relación con el riesgo de sus efectos adversos (en ocasiones mortales) y la inconveniencia del tratamiento con inyecciones a largo plazo, incluyendo la media hora que deben esperar tras la inyección. Por todo ello, concluyen que el uso de la inmunoterapia para el asma debe considerarse exclusivamente cuando la evitación alérgica estricta y el tratamiento farmacológico, incluyendo corticoides inhalados, hayan fallado en el control del paciente asmático. Consideran que la vía de administración debe ser subcutánea pues la sublingual está aún siendo valorada.

Consenso Canadiense de Asma (1999)²³

El consenso canadiense de asma considera que la inmunoterapia no se recomienda de forma general para el tratamiento del asma (nivel IV de evidencia), la inmunoterapia no debe utilizarse en lugar de la evitación alérgica (nivel III), la inmunoterapia con alérgenos relevantes clínicamente podría considerarse si la enfermedad no se controla adecuadamente con evitación alérgica y farmacoterapia (nivel I), la inmunoterapia debe evitarse en pacientes con asma mal controlada (nivel III), el asma bien controlada no constituye una contraindicación para la inmunoterapia por rinoconjuntivitis o hipersensibilidad a venenos de himenópteros (nivel III), la inmunoterapia debe administrarse exclusivamente por personal entrenado en centros en los que exista supervisión médica y equipo de reanimación (nivel III).

Artículo de opinión de la Organización Mundial de la Salud (1998)²⁴

Un grupo de expertos en alergia se reunió en Ginebra en 1997 para elaborar un documento conjunto sobre el uso de la inmunoterapia. Proponen utilizar la inmunoterapia en pacientes con asma que: *a)* no presenten una forma grave

de la enfermedad; *b)* los síntomas no se controlen de forma adecuada con evitación alérgica y tratamiento farmacológico; *c)* presenten síntomas tanto nasales como bronquiales; *d)* no deseen someterse a un tratamiento farmacológico a largo plazo, y *e)* si el tratamiento farmacológico provoca efectos adversos no deseados.

Panel de expertos 2 de la NIH (1997)

Este grupo de expertos opina que la inmunoterapia puede considerarse en pacientes asmáticos cuando: *a)* existe una evidencia clara de la relación entre los síntomas y la exposición a alérgenos inevitables a los que el paciente es alérgico; *b)* los síntomas aparecen durante todo el año o la mayor parte del año; *c)* hay síntomas que no se logran controlar con tratamiento farmacológico, porque la medicación no es eficaz, se requieren múltiples tratamientos o el paciente no acepta la medicación.

Sociedad Británica de Alergia e Inmunología Clínica (1993)²⁵

El panel de expertos en inmunoterapia de esta sociedad recomienda su uso en pacientes con fiebre del heno no controlada con medicación convencional y para alergia a venenos de himenópteros. No recomienda su uso en pacientes con asma o rinitis alérgica por otros alérgenos. Consideran que incluso en pacientes con fiebre del heno, los asmáticos deben ser excluidos por tener un riesgo mayor de reacciones adversas.

CONCLUSIONES

Hay evidencias de que la inmunoterapia tiene algún efecto en el asma, al menos en adultos. Los estudios realizados en niños son muy escasos y en muy pocas ocasiones están correctamente diseñados. Los estudios controlados con placebo realizados en niños no han encontrado ningún efecto de la inmunoterapia en el tratamiento del asma. No existen estudios comparativos con otros tratamientos. No existen datos suficientes que permitan suponer que el uso precoz de la inmunoterapia en niños con rinitis pueda evitar la progresión a asma de los mimos.

Deben realizarse más estudios antes de que pueda recomendarse el uso de la inmunoterapia en niños con asma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bousquet J. Pro: Immunotherapy is clinically indicated in the management of allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2139-2140.
2. Adkinson NF Jr. Con: Immunotherapy is not clinically indicated in the management of allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2141-2142.
3. Durham SR, Till SJ. Immunologic changes associated with allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 157-164.
4. Haynes RB, Wilczynski N, McKibbon KA, Walker CJ, Sinclair JC. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound studies in MEDLINE. *J Am Med Assoc* 1994; 271: 447-458.

5. Jadad AR, Moher M, Browman GP, Booker L, Sigouin C, Fuentes M et al. Systematic reviews and meta-analyses on treatment of asthma: Critical evaluation. *Br Med J* 2000; 320: 537-540.
6. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, 1. Oxford: Update Software, 2002.
7. Ross RN, Nelson HS, Finegold I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of asthma: a meta-analysis of prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Clin Ther* 2000; 22: 329-341.
8. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 969-974.
9. Sigman K, Mazer B. Immunotherapy for childhood asthma: Is there a rationale for its use? *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 76: 299-305; 305-309.
10. Hedlin G, Wille S, Browaldh L, Hildebrand H, Holmgren D, Lindfors A et al. Immunotherapy in children with allergic asthma: Effect on bronchial hyperreactivity and pharmacotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 609-614.
11. Adkinson NF Jr, Eggleston PA, Eney D, Goldstein EO, Schuberth KC, Bacon JR et al. A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *N Engl J Med* 1997; 336: 324-331.
12. Cantani A, Arcese G, Lucenti P, Gagliesi D, Bartolucci M. A three-year prospective study of specific immunotherapy to inhalant allergens: Evidence of safety and efficacy in 300 children with allergic asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1997; 7: 90-97.
13. Peroni DG, Piacentini GL, Martinati LC, Warner JO, Boner AL. Double-blind trial of house-dust mite immunotherapy in asthmatic children resident at high altitude. *Allergy* 1995; 50: 925-930.
14. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Jacobsen L et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 251-256.
15. Committee on Safety of Medicines. Desensitising vaccines. *Br Med J* 1986; 293: 948.
16. Reid MJ, Lockey RF, Turkeltaub PC, Platts-Mills TA. Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985-1989. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 6-15.
17. Lockey RF, Nicoara-Kasti GL, Theodoropoulos DS, Bukantz SC. Systemic reactions and fatalities associated with allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87: 47-55.
18. Valyasevi MA, Yocum MW, Gosselin VA, Hunt LW. Systemic reactions to immunotherapy at the Mayo Clinic. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 66.
19. 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.
20. Rak S, Heinrich C, Jacobsen L, Scheynius A, Venge P. A double-blinded, comparative study of the effects of short pre-season specific immunotherapy and topical steroids in patients with allergic rhinoconjunctivitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 921-928.
21. Creticos PS, Reed CE, Norman PS, Khoury J, Adkinson NF Jr, Buncher CR et al. Ragweed immunotherapy in adult asthma. *N Engl J Med* 1996; 334: 501-506.
22. Anonymous. Global strategy for asthma management and prevention. WHO/NHLBI workshop report. National Institutes for Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Publication Number 02-3659, 2002.
23. Boulet LP, Becker A, Berube D, Beveridge R, Ernst P. Canadian Asthma Consensus Report, 1999. Canadian Asthma Consensus Group. *CMAJ* 1999; 161: 1-61.
24. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 558-562.
25. Frew AJ. Injection immunotherapy. British Society for Allergy and Clinical Immunology Working Party. *Br Med J* 1993; 307: 919-923.