

## Tratamiento específico del asma bronquial

Doctores J. Pérez Guerrero y F. Marín Núñez

El éxito del tratamiento específico del asma bronquial dependerá de que sea etiquetado correctamente su agente causal. A este respecto creemos imprescindible, para hacer una filiación etiológica, valorar los siguientes puntos: *a)* anamnesis; *b)* pruebas cutáneas; *c)* transferencia pasiva; *d)* pruebas de provocación (oftálmica, inhalativa, oral o parenteral). De todas ellas consideramos de gran valor la anamnesis y las pruebas cutáneas positivas, siempre y cuando estas últimas concuerden con la historia clínica; y valoramos como pruebas concluyentes y definitivas la transferencia pasiva y las pruebas de provocación positivas, tanto clínica como espirográficamente (con

descensos del índice de Tiffeneau y M.T.V. superiores a un 20 por 100).

Siguiendo esta metódica con nuestros enfermos de asma bronquial primaria (cuya incidencia representa el 66,2 por 100 del total de asmáticos vistos en nuestro Departamento) podemos clasificarlos en tres grandes grupos: bacterianos, alérgicos y mixtos (bacterianos + alérgicos).

En el cuadro I podemos ver cómo las asma bacterianas puras representan el mayor porcentaje dentro de las asma primarias (44,6 por 100), seguidas de las asma mixtas y finalmente de las alérgicas puras (25,4 por 100), según nuestra casuística.

CUADRO I

Asma bronquial primario		Significación estadística
Asma bacteriana pura	44,6 %	+ + (P = $2 \times 10^{-12}$ )
Asma alérgica pura	25,4 %	— — (P = 0,0038)
Asma mixta (bacteriana + alérgica)	30 %	

Dentro del grupo de asma alérgicas puras hemos estudiado qué alérgeno sensibilizante es el más frecuente entre nuestros casos, comprobando que un 44,2 por 100 de ellos es el polvo de casa y clinoalérgenos, seguido en frecuencia por los pólenes de árboles y gramíneas, cuya incidencia es del 22,4 por 100, y ulteriormente, en orden decreciente, los hongos parásitos de cereales, hongos de ambiente, polvo de cereales, etcétera, como puede verse con detalle en el cuadro II, en el que representamos únicamente las asma alérgicas puras con una sola sensibilización, las cuales representan el 85 por 100 del total de estas asma, mientras el 15 por 100 restante de las asma bronquiales alérgicas son por polisensibilización, de cuyos sensibilizantes el polvo de casa interviene en el 50 por 100 de los casos.

En el tratamiento específico del asma bronquial alérgica pura se han empleado los términos de hiposensibilización y desensibilización. Noon y Freeman pensaron que el polen de gramíneas contenía una toxina a la cual los enfermos polínicos se sensibilizaban. En 1911 estos autores introducen en clínica humana las inyecciones profilácticas de extracto de polen, logrando en muchos de ellos una disminución de su sintomatología, y desde entonces se emplea el término de "desensibilización" como un intento a lo empleado en la anafilaxia experimental, donde con inyecciones subcutáneas de antígeno se llega a obtener un estado refractario para dosis que antes del tratamiento eran ordinariamente letales.

Las teorías acerca de la patogénesis de las enfermedades alérgicas han de ser modificadas después del descubrimiento de los anticuerpos reagínicos y bloqueantes.

CUADRO II

Asma doméstico (polvo de casa y clinoalérgenos)	44,2 %
Asma por sensibilización a pólenes (árboles y gramíneas)	22,4 %
Asma por sensibilización a hongos parásitos de cereales	4,8 %
Asma por hongos de ambiente	4,1 %
Asma por sensibilización a polvo de cereales	3,2 %
Asma por sensibilización a insectos	1,6 %
Asma por sensibilización a drogas	1,3 %
Asma por sensibilización a alimentos	1,07 %
Asma de clima (costas)	0,82 %
Asma por sensibilización a productos dérmicos animales	0,82 %
Asma por parasitosis intestinal (ascaris)	0,53 %
Asma psicógena	0,27 %

En las asma mixtas (30 por 100), los alérgenos que se asocian a la acción bacteriana son con preferencia los polvos domésticos (67,2 por 100), seguidos de los hongos de ambiente (11,1 por 100) y pólenes (8,4 por 100), y posteriormente y en orden decreciente los otros que hemos descrito como sensibilizantes únicos.

No vamos a entrar en detalle sobre el mecanismo fisiopatológico de las asma primarias, pero sí queremos separar a éstas en dos grandes grupos al referirnos al tratamiento específico: bacterianas y alérgicas.

Posteriormente, Cooke y Coca, en 1935, proponen el término de hiposensibilización para conseguir una disminución de la sensibilidad o, a ser posible, la desaparición temporal de la misma.

Se acepta clasificar la hiposensibilización en dos formas: específica e inespecífica. Consiste la primera en la introducción de cantidades muy pequeñas del alérgeno causal (polvo, polen, hongos, etcétera), en dosis progresivas y a intervalos más o menos frecuentes, hasta la deseada disminución de la sintomatología clínica; mientras que el tipo de hiposensibilización ines-

pecífica emplea agentes extraños al alérgeno causal (peptona, tuberculina, histamina).

El mecanismo íntimo de la hiposensibilización ha sido origen de muchas discusiones y controversias, pero en la actualidad no se conocen todavía muchos aspectos y para ello se requiere una mayor investigación.

Se piensa actualmente que el mecanismo de hiposensibilización puede ser debido a: A) Al aumento progresivo de las reáginas circulantes, que neutralizarían el antígeno a su entrada en el torrente circulatorio, impidiendo que llegue a los órganos de choque; B) Dando lugar a la formación de anticuerpos "bloqueantes", que bloquearían la reacción entre el antígeno y la reagina; y C) Disminuyendo la cantidad de reáginas en los órganos de choque.

La teoría A) ha sido rebatida reiteradamente, haciéndose hincapié en que el alérgeno externo entra en muy raras ocasiones por el torrente circulatorio, siendo generalmente la vía de entrada la inhalante, y por tanto esta hipótesis se referiría más al mecanismo en la anafilaxia que en la alergia. Cooke y colaboradores demuestran que existen otros mecanismos distintos a éste. Realizando transfusiones de sangre de un enfermo polínico hiposensibilizado a otro de la misma etiología al que previamente no se le había tratado, consiguen una mejoría en este último, demostrando, sin embargo, que en el no se había producido aumento de reáginas. Por este motivo estos autores pensaron que con la terapia hiposensibilizante se formarían unos anticuerpos "bloqueantes" que tendrían la misión de inhibir la reacción entre el antígeno y la reagina. Sin embargo, aunque hay evidencia de su existencia, para muchos no está claro el papel que juegan en la terapéutica hiposensibilizante específica, por los siguientes motivos: el anticuerpo bloqueante impediría la unión de alérgeno y reagina en el torrente circulatorio, ya que aquí es donde estos anticuerpos están, pero no impediría dicha unión en los órganos de choque, ya que en este medio no se encuentran estos anticuerpos; por otra parte, Scully y Rackemann, entre otros, demostraron que no había una correlación entre el título de anticuerpos bloqueantes y el resultado clínico de la hiposensibilización.

La tercera hipótesis (Sherman) sobre el mecanismo de acción de la hiposensibilización específica se apoya en la disminución de la reactividad cutánea observada en estos enfermos después de esta terapéutica, presumiéndose sucedería lo mismo en los órganos de choque. No obstante, tampoco esta teoría explicaría de modo completo el fundamento de esta terapéutica hiposensibilizante, pues con alguna frecuencia se observa que la reactividad de la piel no se modifica e incluso se acentúa después de la hiposensibilización.

Las opiniones de Scully y Rackemann, así como las hipótesis de Harley y otros, han sufrido un rudo golpe tras los hechos experimentales y clínicos de Lichtenstein y Norman, así como los de Sadan y colaboradores, y Pruzansky y Patterson. De estos trabajos citados cabe señalar:

1.º Experimentando con extractos altamente purificados de polen (fracción E de ragweed), Lichtenstein ha sido capaz de precisar la cantidad mínima de extracto hiposensibilizante necesaria para relacionar las respuestas de anticuerpos bloqueantes (ya que dosis más pequeñas se comportarían como placebos) y obtener una significativa mejoría clínica en los pacientes así tratados.

2.º Estudios "in vitro" han demostrado que, para conseguir la liberación de una cantidad similar de histamina del suero de un paciente sometido a tratamiento hiposensibilizante, ha de ser empleada una cantidad de antígeno 5.000 veces mayor que para lograr idéntico resultado en enfermos no tratados.

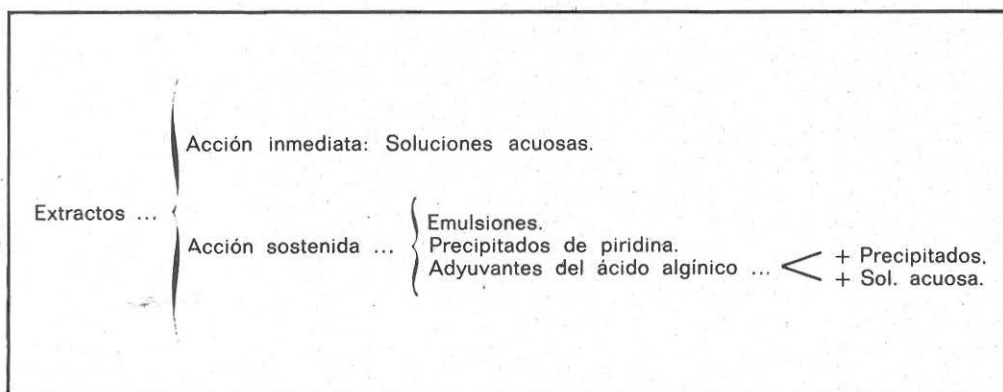
3.º Sadan y colaboradores emplearon en niños dosis muy altas de antígeno en sus extractos hiposensibilizantes, logrando una correlación evidente entre mejoría clínica, disminución de la reactividad cutánea y el título de anticuerpos bloqueantes. De todo lo anteriormente expuesto se puede claramente deducir que el mecanismo de la hiposensibilización específica no está completamente aclarado todavía, y es

por lo que persisten las discusiones acerca de si la hiposensibilización es realmente específica o, por el contrario, como defienden algunos autores, debida a una influencia psicológica o a consecuencia de una terapia proteica inespecífica.

Definitivamente podemos agrupar las teorías sobre el resultado obtenido con la terapéutica hiposensibilizante en dos grandes apartados: *a)* quienes afirman tener idénticos resultados que con placebos (Rackemann y otros); *b)* otra serie de autores (Berquist) llega a obtener mejorías muy significativas entre el 50 y el 80 por 100, frente sólo a un 15 por 100 de mejoría con el placebo.

del factor psicodinámico en la mejoría obtenida, dada la importancia que éste alcanza en los enfermos asmáticos, pero dicha influencia será idéntica en los tratados con placebos que en los tratados con vacunas, y además quedaría eliminada en los niños de asma bacteriana, ya que en ellos, por razón de su edad, dicho factor psicodinámico no puede ser primordial. En cuanto al efecto proteínoterápico de los extractos, resultaría muy dudoso, ya que la cantidad de proteínas que éstos tienen en general no es muy grande, y además está demostrado que no existe relación estrecha entre la cantidad de proteínas del extracto y su eficacia terapéutica.

CUADRO III



Entre el gran número de trabajos de la literatura mundial destaca por su elocuencia el de Hurst en 1948, quien trata un grupo de 189 pacientes alérgicos; 89 de ellos usando un placebo y los otros 100 con extracto específico. Los resultados no pudieron ser más elocuentes: frente a una mejora del 34 por 100 del grupo placebo estaba el 78 por 100 de los tratados con extracto. Para una mayor evidencia, los fracasados con placebo fueron después tratados específicamente, y la clara mejoría alcanzó el 75 por 100 de ellos, con lo que se demuestra la existencia de "algo" más que el efecto psicoterápico.

Podría invocarse finalmente la existencia

### TECNICAS DE PREPARACION DE ANTIGENOS

La obtención de antígenos procedentes de materiales tan complejos como polen, esporos de hongos, caspas y pelos de animales no ha sido bien definida y, por consiguiente, la estandarización de los extractos ha sido prácticamente imposible. Los extractos son etiquetados en términos de unidades proteicas Noon o por la cantidad de proteínas precipitables; sin embargo, extractos con idéntica técnica pueden diferir hasta cien veces en relación a su actividad biológica. Según su modo de acción, existen diversas técnicas de preparación de

extractos antigénicos, y que esquemáticamente reproducimos en el cuadro III.

A continuación vamos a describir brevemente las características más peculiares de cada uno de ellos y las diferencias existentes entre los mismos.

**Extractos acuosos.**—Pueden ser obtenidos según muy diversas técnicas (Coca, Sutherland, Rockwell, etcétera, cuyas detalladas descripciones no consideramos oportunas en este trabajo. Todas ellas están encaminadas a lograr una mayor eficacia inmunológica y la subsiguiente mejoría clínica. Como es natural, ello ha producido un enorme confusiónismo que ha llevado a cada autor al empleo de su propio método.

Nosotros utilizamos desde hace varios años y con resultados muy satisfactorios la técnica de Coca, modificando exclusivamente la concentración de la sustancia antigénica. En términos generales, empleamos para el polvo de casa una concentración aproximada del 20 por 100, mientras que para los hongos de ambiente dicha concentración es alrededor de un 10 por 100, y bajamos a porcentajes mucho menores (2 y 3 por 100) cuando se trata de pólenes o productos dérmicos (caspas o pelos de animales).

**Emulsiones.**—Hacia 1955, Loveless y Brown, en Estados Unidos, trabajando aisladamente, introducen esta nueva técnica, asociando a los extractos acuosos un aceite mineral (Arlacel-Dakreol) en proporciones variables.

El peligro de reacciones sistémicas, alrededor de un 8 por 100, y la frecuencia de abscesos en el sitio de la inyección (alrededor de un 40 por 100), fueron los inconvenientes mayores de este método, y aunque esos porcentajes fueron disminuyendo por mejoramiento de la técnica de preparación, su utilización ha sido prácticamente abandonada.

**Precipitados de piridina.**—La introducción de esta técnica en clínica humana, fundamentalmente para las polinosis, tiene lugar hacia 1960. La generalización de su empleo en los países de habla inglesa ha sido enorme dadas sus ventajas principales: menor número de inyecciones, reducción al

mínimo del peligro de reacciones sistémicas y, finalmente, su buena tolerancia.

En los momentos actuales puede afirmarse que es el método más usado y la base de todas las técnicas de acción retardada, cualquiera que sea el antígeno empleado.

**Adyuvantes del ácido alginico.**—Mientras la sal sódica del ácido alginico es un líquido soluble con agua, la sal cálcica precipita como un gel. A estas propiedades físicas se debe su empleo en la preparación de extractos alérgicos con fines terapéuticos. Los extractos son obtenidos mezclando la solución acuosa o el precipitado piridínico a emplear con partes iguales de alginato-sódico-cálcico.

El mecanismo de acción sería la formación de un gel en el lugar de la inyección, que actuaría en forma de un depósito estimulando sostenidamente la producción de anticuerpos, por lo que se necesitaría también un menor número de inyecciones.

La introducción de esta técnica ha sido debida a Sherr y colaboradores, en 1962, quienes logran administrar dosis altas de antígeno con intervalos de cuatro o cinco semanas entre cada una de ellas.

Los resultados clínicos parecen ser similares a los obtenidos independientemente con los extractos acuosos o los precipitados de piridina.

En cuanto a la técnica de administración del tratamiento hiposensibilizante, hemos de considerar tres métodos principales: tratamiento preestacional, coestacional y perenne. Creemos que no es necesario explicar en qué consiste cada uno, ya que su nombre lo indica perfectamente.

Al referirnos a nuestra experiencia en el tratamiento específico de las asma primarias, preferimos separarlas también en bacterianas y alérgicas, ya que la metódica suele ser diferente.

En las asma bacterianas empleamos la vacunoterapia propuesta por Walter y Thomas, no pensando en hacer una desensibilización específica para determinadas bacterias a las cuales sea sensible únicamente el enfermo, sino pensando en el efecto de las proteínas bacterianas sin especificidad fina. En este sentido queremos resaltar cómo hemos obtenido los mismos resulta-



dos satisfactorios cuando hemos prescrito la forma de la vacuna con unas bacterias que con otras, si bien es cierto que tenemos la certidumbre, no valorada aún estadísticamente, de que nuestros resultados han mejorado ostensiblemente desde que incluimos sistemáticamente en nuestras vacunas el estafilococo.

Estas vacunas deben estar más o menos diluidas, dependiendo de la edad del enfermo, de su mayor o menor grado de sensibilidad, de su estado general y de las reacciones secundarias a esta terapéutica.

En general solemos hacer diluciones al 10 por 100 en los niños, en las asma intrínsecas de evolución subintrante, en los enfermos con excesiva predisposición para las infecciones broncopulmonares y en aquellos con gran afectación general.

La metódica varía también de unos casos a otros, pudiendo dividirla en pauta normal, lenta y muy lenta, empleando estas dos últimas en los casos extremos que hemos descrito anteriormente.

La pauta consiste en administrar por vía subcutánea, y en días alternos, 0,1 c.c., e ir aumentando paulatinamente de décima en décima hasta llegar a 1 c.c. (en la pauta normal), dosis que se repetirá una vez a la semana durante tres meses consecutivos. Posteriormente debe repetirse una dosis de recuerdo de 1 c.c. cada dos, tres o cuatro semanas, según respuesta, hasta conseguir que el enfermo esté asintomático durante un año, suspendiendo entonces el tratamiento y viendo la evolución de la enfermedad en los años sucesivos.

La diferencia de las distintas pautas (normal, lenta y muy lenta) consiste en la dosis máxima alcanzada, que no sobrepasa de 0,5 c.c. en la pauta lenta y de 0,3 c.c. en la pauta muy lenta.

En los casos de tratamiento hiposensibilizante empleamos extractos acuosos, de los que se hacen diversas diluciones, dependiendo éstas de la intensidad del cuadro clínico y de la positividad más o menos acusada de las pruebas cutáneas. Estas diluciones son habitualmente del orden del 1/10 al 1/1.000 de la concentración del diagnóstico, pero en ocasiones empezamos por diluciones mayores, del 1/10.000 al 1/100.000.

Se inicia el tratamiento por el frasco más diluido, comenzando por 0,2 c.c. por vía subcutánea, y aumentando de dos en dos las décimas, en días alternos, hasta llegar a 1 c.c.; dosis que se repite hasta terminar el contenido del vial. Seguidamente se pasa a la concentración inmediata superior y se inyecta en la misma forma, distanciando el intervalo a tres días. Después se pasa al vial siguiente, que se inyecta cada cinco días, y por último al más concentrado, que se pondrá cada siete días.

Si alguna de las dosis produce reacción local o general debe disminuirse a la dosis precedente y repetirla dos o tres veces antes de aumentarla de nuevo. Si comprobamos que la dosis siguiente continúa produciendo reacción, debe repetirse la máxima dosis tolerada cada siete días ininterrumpidamente. Generalmente hacemos revisiones de estos enfermos cada tres o cuatro meses y mandamos continuar con la máxima dosis tolerada, que vamos distanciando paulatinamente a dos o tres semanas como dosis de recuerdo.

A veces, cuando el extracto produce reacciones locales o generales, nos valemos de la administración simultánea de antihistamínicos, o si es necesario de corticoides, como preconizó Keeney en 1950, ya que M. Loveless ha demostrado que el título de anticuerpos alcanza los mismos niveles cuando se administra el extracto solo o asociado con esteroides.

La dosis de corticoides dependerá del tipo de reacción, de su intensidad y del medicamento que utilicemos. Con este método se puede acelerar la administración del extracto en determinadas ocasiones. En caso de reacción secundaria a la administración del extracto hacemos uso de los antihistamínicos, esteroides o adrenalina, dependiendo del tipo de reacción y de su intensidad.

Existen ciertos autores que aconsejan la inyección simultánea del extracto con 0,1 c.c. de adrenalina, en los casos en que se teme una reacción violenta (pólenes, abejas, tilletia y ustilago), aunque hay quien afirma que este método protege de los accidentes inmediatos, pero no de los tardíos. A este respecto tenemos la experiencia de bloquear el lugar donde hemos inyectado un antígeno en prueba cutánea fuertemente

positiva a un determinado alérgeno, con adrenalina, y nunca hemos tenido reacciones tardías, si bien es cierto que solemos administrar simultáneamente algún antihistamínico o esteroide, que serían capaces de impedir estas reacciones tardías.

No obstante, preferimos siempre, a la vista del cuadro clínico y de las pruebas obtenidas, ser cautos mediante la dilución conveniente del extracto hiposensibilizante.

En cuanto a la desensibilización específica por vía digestiva, mediante la toma del alérgeno causal en dosis infinitesimales y aumento progresivo de éstas, hemos de decir que no somos partidarios de este sistema, ya que estas sensibilizaciones alimenticias pueden desaparecer tras un tiempo conveniente de abstención de su ingesta, y por otra parte, que cualquier alimento puede ser eliminado de la dieta diaria, pudiendo ser sustituido por otro que contenga los mismos principios inmediatos.

Tampoco somos partidarios en las hiposensibilizaciones en la alergia medicamentosa, a no ser que el medicamento sea exclusivo para el tratamiento específico de una afección determinada. Por ejemplo, la penicilina, en una endocarditis o en un proceso luético.

Tenemos, en general, mal recuerdo de los intentos de hiposensibilización para la penicilina, que aunque nunca han llegado a una situación extrema, sí nos han proporcionado grandes disgustos.

Respecto a los resultados obtenidos

(cuadro IV) por nosotros en el tratamiento específico del asma, calificamos éstos como excelentes cuando obtenemos la remisión del cuadro clínico después de suspendido el tratamiento durante un año; como buenos, cuando los resultados persisten más de seis meses y menos de doce meses; regulares, si la sintomatología no desaparece del todo o reaparece tras cortos períodos de intervalos libres, y los resultados son malos cuando no se modifica su sintomatología.

En una de nuestras últimas revisiones concluíamos que nuestros resultados eran excelentes en el 30 por 100 de las asmas alérgicas puras, y del 26,5 por 100 de las asmas mixtas (bacteriano+alérgico). Considerando los alérgenos por separado, los mejores resultados son los obtenidos con extractos de hongos parásitos de cereales (tilletia y ustilago) 92,4 por 100, seguidos de los polínicos, polvo de casa, polvo de cereales y hongos de ambiente, cuyos resultados, a pesar de ser los peores, son buenos o excelentes en el 67,4 por 100 de los casos tratados.

Vemos, pues, que el tratamiento hiposensibilizante de las asmas alérgicas es en la actualidad un método muy satisfactorio, pero no resolutivo, y aunque como ya hemos señalado previamente no se conoce bien su mecanismo de acción, hemos de valorarlo en su medida y tenerlo siempre presente en todos aquellos casos en que se conoce el alérgeno causal.

#### CUADRO IV

##### RESULTADOS OBTENIDOS CON EL TRATAMIENTO HIPOSENSIBILIZANTE

Alergenos:	Excelentes	Buenos	Regulares	Malos
Polvo de casa ... ..	27,4 %	46,4 %	14,2 %	12 %
Polen ... ..	29,2 %	45,8 %	16,7 %	8,3 %
Hongos de ambiente ... ..	30,6 %	36,8 %	18,3 %	14,3 %
Hongos parásitos de cereales ... ..	46,2 %	46,2 %	7,6 %	
Cereales ... ..	12,5 %	56,2 %	12,5 %	18,8 %

## BIBLIOGRAFIA

1. **Pérez Guerrero, J.; Lahoz, F.; Marín, F., y Sastre, A.:** "Resultado del tratamiento hiposensibilizante en nuestra casuística de asma alérgicos". *Revista Clínica Española*, vol. LXXXV, 421 (1962).
2. **Lichtenstein, L. M., y Norman, P. S.:** "Human Allergic Reactions." *Amer. Jour. of Int. Med.*, vol. 163 (1969).
3. **Sadan, N.; Rhyne, M. B.; Mellits, D. E.; Goldstein, E. O.; Levy, D. A., y Lichtenstein, L. M.:** "A Study of Clinical and Immunotherapy for Ragweed High Fever." *Jour. Allergy*, vol. XLI, 116 (1968).
4. **Pruzansky, S. L., y Patterson, R.:** "Histamine Release from Leukocytes of Hypersensitive Individuals. II Reduced Sensitivity of Leukocytes after Injection Therapy." *J. Allergy*, vol. XXXIX, 44 (1967).
5. **Lichtenstein, L. M.; Norman, P. S.; Winker Werden, W. L., y Osler, A. C.:** "In vitro Studies of Ragweed Allergy: Changes in cellular and humoral activity associated with specific desensitization." *J. Clin. Invest.* vol. XLV, 1126 (1966).
6. **Lowell, F.C., y Franklin, W. A.:** "A Double-blind Study of Effectiveness and Specificity of Injection Therapy in Ragweed High Fever." *New England Jour. Med.*, vol. CCLXXIII, 675 (1965).
7. **Spiegelman, C.; Friedman, H., y Tuft, L.:** "Immunologic Responses of Pollinosis Patients Treated with Alum-precipitated Pyridine Ragweed Extract." *Annal Allerg.*, vol. XXV, 262 (1967).
8. **Georgakis, N. G.; Gerardy, A.; Popovits, Ch., y Brown, E. B.:** "The Use of Alginate Adjuvant as a Vehicle in the Treatment of Ragweed Pollinosis." *Ann. Allerg.*, vol. XXV, 439 (1967).
9. **Sober, G.:** "Treatment of Grass Pollenosis with Various Preparations: Eleven-year Study." *Ann. of Allergy*, 24, 459 (1966).
10. **Lahoz, F.; Sastre, A.; Pérez Guerrero, J.; Martín, F., y Jiménez Díaz, C.:** "Aetiological Distribution of Bronchial Asthma in Spain." *Bull. of Inst. Medic. Research.*, vol. XV, Jan-Fabr. 1962.
11. **Fontana, V. G.; Salanitro, A. S.; Wonfe, H. I., y Moreno, F.:** "Bacterial Vaccine and Infections Asthma." *J.A.M.A.* 193, 895 (1965).
12. **Franklin, A. W.; Hughes, W. H., y Gorriil, R. H.:** "Autogenous Bacterial Vaccine in Treatment of Asthma." *Brit. Med. J.*, 2, 941 (1965).
13. **Helander, E.:** "Bacterial Vaccines in Treatment of Bronchial Asthma." *Act. Allergy*, 13, 47 (1959).
14. **Johnstone, D. E.:** "Study of Value of Bacterial Vaccines in Treatment of Bronchial Asthma Associated with Respiratory Infections." *Pediatrics*, 24, 427 (1959).
15. **Barr, S. et Al.:** "Double-blind, Study of Effects of Bacterial Vaccine on Infective Asthma." *J. of Alergy*, 36, 47 (1965).
16. **Hampton, S. F.; Johnson, C. M., y Galakos, E.:** "Studies of Bacterial Hypersensitivity in Asthma." *J. Allergy*, 34, 63 (1963).
17. **Aas, K. et Al.:** "Bacterial Allergy in Child-hood Asthma and Effect of Vaccine Treatment." *Act. Pediat.* 52, 338 (1963).