

Uso de vacuna Valergen DP en la rinitis alérgica

Use of the Valergen DP vaccine in allergic rhinitis

Dra. Adianez Sugrañes Montalván^I; Dra. Marelys Hernández Veiga^{II}; Dra. María Morales Menéndez^{III}; Dr. Eduardo Barreto Suárez^{IV}; Dra. Arianna Sugrañes Montalván^V; Lic. Andrés Ramírez Torres^{VI}

I Especialista de I Grado en Alergia. Máster en Medicina natural y bioenergética. Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech. Camagüey, Cuba. cacho@finlay.cmw.sld.cu

II Especialista de I Grado en Alergia. Máster en Medicina natural y bioenergética. Profesor asistente. Hospital Pediátrico Universitario Eduardo Agramonte Piña. Camagüey, Cuba.

III Especialista de II Grado en Alergia. Profesora auxiliar. Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech. Camagüey, Cuba.

IV Especialista de I Grado en Gastroenterología. Máster en enfermedades infecciosas. Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech. Camagüey, Cuba.

V Especialista de primer grado en MGI. Residente de primer año de Medicina Crítica y Emergencia Pediátrica. Hospital Pediátrico Universitario Eduardo Agramonte Piña. Camagüey, Cuba.

VI Licenciado en Educación Informática. Universidad de Ciencias Médicas Carlos J Finlay. Camagüey, Cuba.

RESUMEN

Fundamento: la rinitis alérgica produce un importante deterioro de la calidad de vida. La inmunoterapia sublingual, representa una vía natural para la inducción de la tolerancia en este desorden alérgico. **Objetivo:** evaluar la eficacia y seguridad del extracto alérgico VALERGEN-DP del ácaro *Dermatophagoides pteronyssinus* como vacuna terapéutica sublingual en pacientes con rinitis alérgica. **Método:** ensayo clínico, fase II, a doble ciegas, paralelo, aleatorizado, controlado con un grupo placebo. Las vacunas se suministraron por vía sublingual en un esquema de incremento de dosis. El tratamiento tuvo una duración mínima de un año con evaluaciones frecuentes. Los 40 pacientes incluidos se asignaron a los dos grupos de forma pareja, 20 a cada uno, previo consentimiento informado. **Resultados:** se observó una disminución promedio en la media de los síntomas, así como en el consumo de medicamentos en el grupo activo en relación al placebo, dado por 156,3(p=0,000) y 43,5 (p=0,000) respectivamente. Los valores de la media de la reactividad cutánea descendieron en el grupo activo no así en el placebo en 2,6 %. Se reportaron solo cuatro eventos adversos, ninguno fatal,

que representaron un 0,2 %. **Conclusiones:** la inmunoterapia sublingual con *Dermatophagoide pteronyssinus* es eficaz y segura para el tratamiento de los pacientes con rinitis alérgica.

DeCS: INMUNOTERAPIA ACTIVA; DERMATOPHAGOIDES PTERONYSSINUS; RINITIS; ENSAYO CLÍNICO FASE II; ADMINISTRACIÓN SUBLINGUAL.

ABSTRACT

Background: allergic rhinitis produced a significant deterioration in the quality of life. Sublingual immunotherapy represents a natural way to induce tolerance in the allergic disorder.

Objective: to assess the efficacy and safety of allergenic extract VALERGEN-DP from mite *Dermatophagoides pteronyssinus* as sublingual therapeutic vaccine in patients with allergic rhinitis. **Method:** a clinical trial, phase II, double-blind, parallel, randomized, controlled with a placebo group was conducted. Vaccines were provided via sublingual in an increasing dose schedule. The treatment had a minimal duration of one year with frequent evaluations. The 40 patients included, two groups of 20 were assigned, previous informed consent. **Results:** it was observed an average decrease in the mean of symptoms, as well as drugs consumption in the active group in relation to the placebo with 156,3 (p=0,000) and 43.5 (p = 0, 000) respectively. Values of the mean of skin reactivity declined in the active group not so in the placebo with 2.6 %. Only four adverse events were reported, none fatal, representing a 0.2 %. **Conclusions:** sublingual immunotherapy with *Dermatophagoide pteronyssinus* is safe and effective for the treatment of patients with allergic rhinitis.

DeCS: IMMUNOTHERAPY, ACTIVE; DERMATOPHAGOIDES PTERONYSSINUS; RHINITIS; CLINICAL TRIAL, PHASE II; ADMINISTRATION, SUBLINGUAL.

INTRODUCCIÓN

La rinitis alérgica (RA) es una enfermedad crónica e inflamatoria de la mucosa nasal inducida por una respuesta mediada por inmunoglobulina E. Tiene una alta prevalencia mundial, se estima que entre un 10 % y 25 % de la población general la padece, pero está sumamente subdiagnosticada, y produce un deterioro en la calidad de vida cuando no se trata.^{1,2}

En la causa de esta afección, participan como alérgenos preponderantes los ácaros del polvo. Estudios realizados en Cuba, demuestran que los ácaros del género *Piroglyphidae* y *Glycyphagidae*, particularmente las especies *Dermatophagoides pteronyssinus*(DP), *Dermatophagoides siboney*, dentro del primer grupo y la *Blomia tropicalis* en el segundo, tienen gran importancia como agentes sensibilizantes en individuos alérgicos, de ellos el *Dermatophagoides pteronyssinus* es el responsable de más del 50 % de la sensibilización alérgica.³

La inmunoterapia (IT) específica, es la piedra angular del tratamiento de las enfermedades alérgicas. Esta modalidad terapéutica constituye en la actualidad, el único tratamiento causal disponible. Modifica el curso natural de la enfermedad, evita el desarrollo de otras afecciones asociadas en los pacientes con RA y previene de nuevas sensibilizaciones.⁴

La IT por la vía subcutánea reduce significativamente los síntomas y la necesidad de fármacos, pero su uso está limitado por la posibilidad de que ocurran reacciones sistémicas graves. Por consiguiente, ha habido considerable interés en encontrar vías alternativas para la administración de la inmunoterapia con alérgenos, en particular por la vía sublingual (SL), la cual según los meta análisis realizados han demostrado buenos resultados, que ha despertado el interés a nivel mundial.^{5,6} La inmunoterapia sublingual, representa una vía natural para la inducción de la tolerancia en los desordenes alérgicos mediante el empleo de dosis adecuadas (altas) y mantenimiento por un tiempo de exposición suficiente. Como toda vacuna tiene establecida una pauta que depende del investigador, las pautas tienen una fase de inicio, en la cual se administran dosis crecientes en períodos programados hasta llegar a la dosis óptima o la dosis máxima tolerada según el caso, entrando posteriormente a la fase de mantenimiento representada por la dosis óptima.⁷

La investigación persigue evaluar la eficacia y seguridad del extracto alérgico VALERGEN-DP del ácaro *Dermatophagoides pteronyssinus* como vacuna terapéutica sublingual en pacientes con rinitis alérgica, sensibilizados a este alérgeno.

MÉTODO

Se realizó un ensayo clínico, fase II, a doble ciegas, paralelo, aleatorizado, controlado con un grupo placebo, en adultos con el diagnóstico de rinitis alérgica, que asistieron a la consulta de alergia del Hospital Universitario Manuel Ancunce Domenech, de la ciudad de Camagüey, desde enero hasta 2008 a junio de 2009. Para el cálculo del tamaño muestral se empleó el paquete estadístico para diseño de experimentos Glaxo Wellcome C4-SDP, módulo CTM (Cálculo del tamaño muestral), quedando conformada la misma por 40 pacientes (previo consentimiento informado), que se asignaron a los dos grupos de forma pareja, 20 a cada uno de ellos. La asignación del tratamiento activo o placebo se realizó con la ayuda del paquete de programas para el diseño de experimentos Glaxo Wellcome C4-SDP v 1.1, módulo más (muestreo y asignaciones aleatorias), opción asignación aleatoria simple.

Las vacunas se suministraron por vía sublingual en un esquema de incremento de dosis, con aplicaciones diarias durante las primeras tres semanas y una fase de mantenimiento con aplicaciones dos veces por semana. El tratamiento tuvo una duración mínima de un año. Ambos grupos, recibieron tratamiento concomitante sintomático. Es importante señalar que las vacunas fueron suministradas por el BIOCEN (Centro de biopreparados).

Criterios de diagnóstico

Los pacientes incluidos en el estudio fueron diagnosticados clínicamente como rinitis alérgica intermitente o persistente según la clasificación de la ARIA .⁸ El documento establece las siguientes clasificaciones:

Intermitente significa que los síntomas están presentes:

Menos de cuatro días a la semana, o durante menos de cuatro semanas.

- Persistente: significa que los síntomas están presentes
- Más de cuatro días a la semana. y durante más de cuatro semanas.
- Leve: significa que no están presentes ninguna de las circunstancias siguientes:

Trastornos del sueño.

Deterioro de las actividades diarias de ocio y deportivas.

Impedimento de la asistencia a la escuela o al trabajo.

Síntomas molestos.

- Moderada/grave: significa que están presentes una o más de las circunstancias siguientes:

Trastornos del sueño.

Deterioro de las actividades diarias de ocio y deportivas.

Impedimento de la asistencia a la escuela o al trabajo,

Síntomas molestos.

Pacientes sensibles al alérgeno *D. pteronyssinus* se demostró por prueba de punción cutánea positiva (diámetro del promedio del habón > 3 mm) con el extracto alérgico Valergen-DP a 20 000 UB/ml, prueba de provocación con el extracto Valergen DP a evaluar a diferentes dosis (2, 20, 200,2000UB/ml) y así confirmar de que la prueba cutánea positiva es clínicamente relevante y no es tan sólo una demostración de alergia latente y conteo de eosinófilos mayor al 20 %.⁹

Criterios de inclusión

- Pacientes alérgicos riníticos con una historia clínica positiva de síntomas alérgicos provocados por el polvo de casa.
- Prueba cutánea positiva con el extracto alérgico de *D. pteronyssinus*, Valergen DP a 20 000 UB/ml.
- La citología de secreciones nasales positiva para eosinófilos, por encima del 20 %.
- Edad entre 18-45 años de edad.
- Los pacientes que expresen su consentimiento por escrito.

Criterios de Exclusión

- Pacientes tratados previamente con inmunoterapia con extractos alérgicos en los dos años anteriores.
- Pacientes que tengan asociado un asma persistente severa.
- Pacientes con diagnóstico de enfermedad autoinmune.
- Eczema severo generalizado.

- Paciente con el diagnóstico de enfermedad tumoral.
- Pacientes con tratamiento con beta-bloqueadores.
- Enfermos con trastornos psiquiátricos.
- Alteraciones estructurales a nivel nasal.
- Enfermedades respiratorias en las últimas cuatro semanas.
- Cirugía nasal en las ocho semanas previas.
- Falta de cooperación del paciente.
- Embarazo y lactancia.
- Pacientes donde el uso de la adrenalina este contraindicado (Hipertensión arterial).

Criterios de interrupción del tratamiento

- Pacientes con reacciones sistémicas a la primera dosis del esquema de tratamiento.
- Pacientes que no respondan adecuadamente a la vacunación al presentar eventos adversos focales sistémicos reincidentes.
- Durante la inmunoterapia desarrollen alguna de las condiciones descritas en los criterios de exclusión.

Las variables de respuesta (para determinar la eficacia) fueron las siguientes: puntuación por síntomas clínicos, puntuación por consumo de medicamentos, reactividad cutánea, provocación nasal y citología de secreciones nasales.

La seguridad se midió a través del comportamiento de los eventos adversos.

El sistema SPSS 12.0 para Windows fue utilizado para la entrada de los datos y procesamiento de los mismos.

Se realizó el análisis estadístico en dos momentos a los seis meses y al año.

Se calculó la mediana de cada una de las variables en cada grupo y sus respectivos intervalos de confianza del 95 %. El comportamiento de todas las variables se comparó entre el grupo tratado y el control empleando la prueba no paramétrica de Mann-Whitney U, para comparar medianas, comprobando de esa forma la hipótesis del estudio. La comparación dentro de cada grupo con respecto a los niveles basales pretratamiento se realizó mediante la prueba no paramétrica de Wilcoxon con pares signados para muestras pareadas. En el caso de la reactividad cutánea, se calculó la media geométrica y el intervalo del 95 % de confianza, para los valores finales e iniciales del tratamiento.

RESULTADOS

Al comparar el comportamiento de los síntomas. Se observó que en el grupo con tratamiento activo hubo una disminución significativa en la media de los síntomas durante el transcurso del tratamiento, de 178.50 al inicio a 1,50 en la medición final y en el grupo con tratamiento placebo se presentaron aumentos significativos en los valores de las medias, de 112. 85 basal a

130.55 al terminar el estudio. En el grupo con tratamiento activo las disminuciones promedio fueron de 156.3 en los síntomas basales con un intervalo de confianza para el 95 % de (IC, 142.9; 169.7). (Gráfico 1)

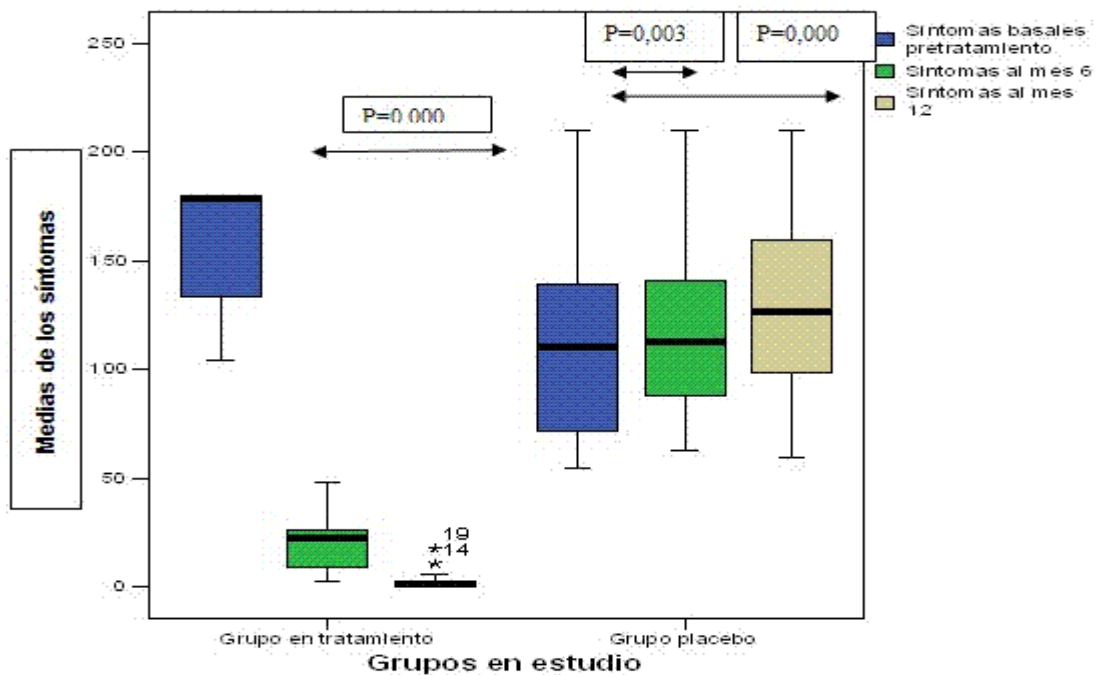


Gráfico 1. Distribución del comportamiento de los síntomas durante el tratamiento

Prueba de Wilconxon

Fuente: registro de datos

Al evaluar el uso de medicamentos basales, con estos mismos a los 6 y 12 meses, en el grupo con tratamiento activo se dieron disminuciones significativas a medida que avanzó la inmunoterapia, no así en el grupo placebo que se observaron aumentos significativos en el consumo de medicamentos. En los medicamentos usados la disminución promedio fue de 43.5 con un intervalo de confianza para el 95% de (IC, 36.6:50.8). (Gráfico 2)

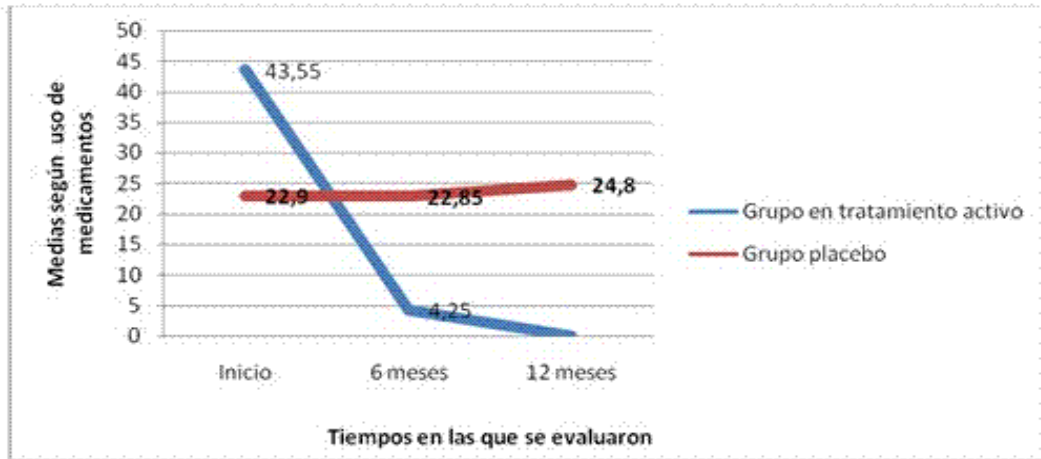


Gráfico 2. Comportamiento del uso de medicamentos durante el estudio

Prueba de Wilconxon. P=0,000

Fuente: registro de datos

Según el comportamiento de los valores de la prueba cutánea. Se encontró reducción significativa en la media de las determinaciones del grupo activo, de 7.00 a 4.40 en la última medición, lo que indicó una disminución en la sensibilización alérgeno específica. Esta variable no se comportó igual en el grupo placebo donde la media aumentó de 5,40 a 6.60. Los valores de la reacción cutánea disminuyeron como promedio en un 2.6 % con un intervalo de confianza para el 95 % de (IC, 2.3 %:2.9 %). (Gráfico 3)

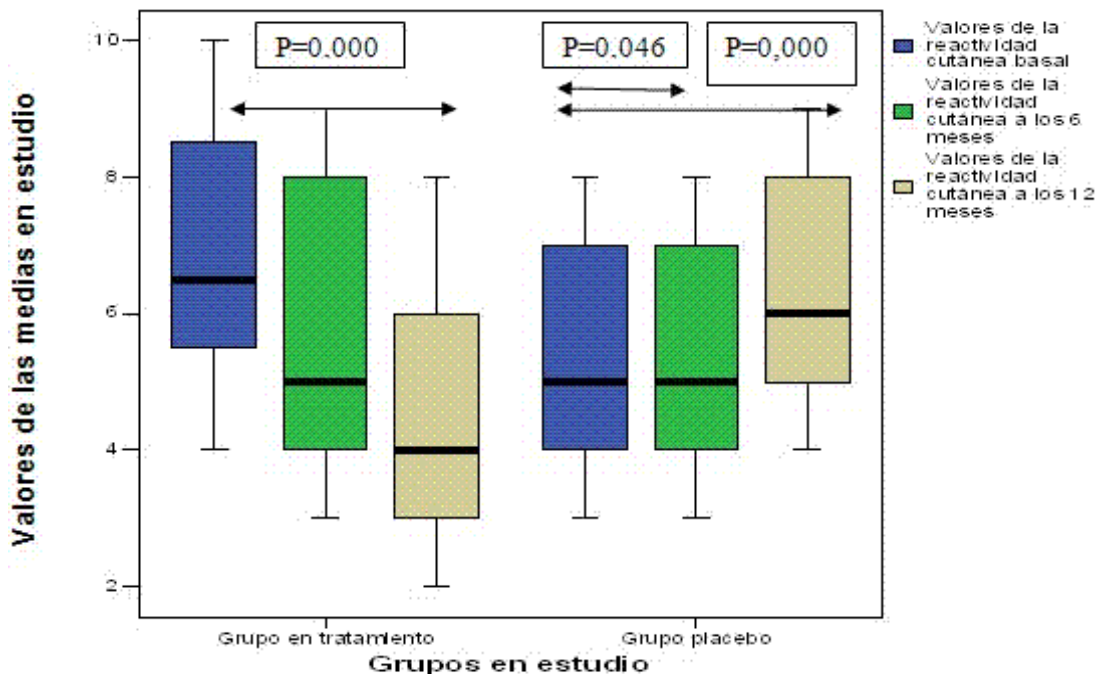


Gráfico 3. Distribución de los valores del Prick test durante el estudio

Prueba de Wilconxon

Fuente: registro de datos

Con respecto a la vacunación se presentaron cuatro eventos adversos, tres fueron sistémicos ligeros y se presentaron en la tercera semana del tratamiento para un 15 %, y uno fue inespecífico en la segunda semana para un 5 %. Todos fueron inmediatos sin peligro para la vida, no se presentó eventos adversos focales, sistémicos severos, ni sistémicos generalizados, durante el período de inmunoterapia. Los pacientes que presentaron estos eventos adversos continuaron tratamiento sin recaídas. (Gráfico 4)

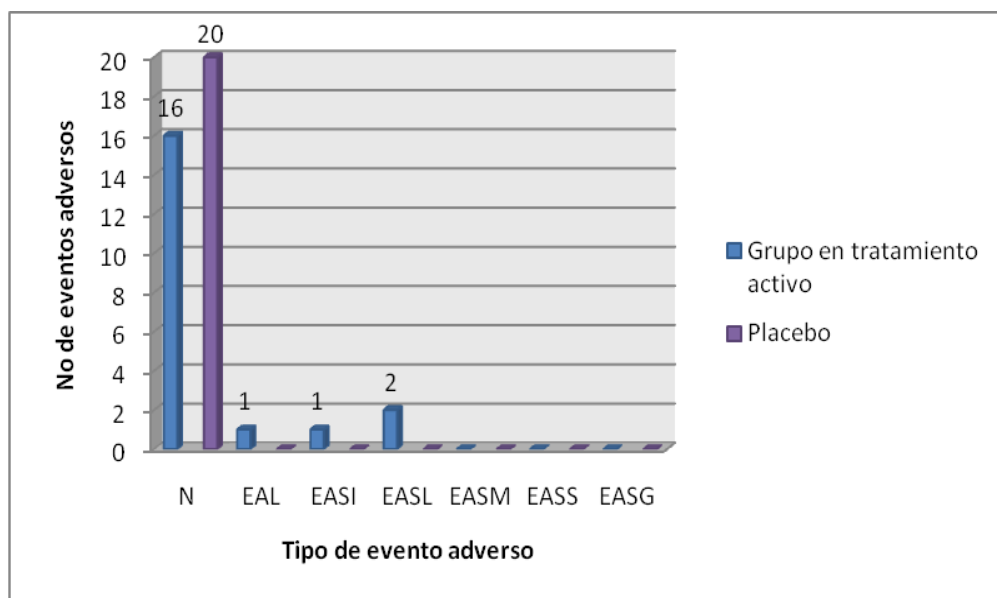


Gráfico 4. Distribución de los eventos adversos según clasificación establecida en el protocolo

DISCUSIÓN

En investigaciones realizadas en otros países como es el estudio farmacoeconómico de Renato Ariano¹⁰ en Italia, al evaluar el comportamiento de los síntomas en dos grupos, uno con inmunoterapia y otro con placebo, se observó la existencia de una diferencia significativa a favor del grupo que recibió inmunoterapia a partir del primer año de la administración de ésta. Al revisar el metanálisis realizado por el Dr. Wilson et al,¹¹ donde se incluyeron 32 ensayos y 959 pacientes, se aprecia una reducción significativa de los síntomas (DME -0,34; intervalo de confianza del 95 %: 0,69 a -0,15; p = 0,002). En Cuba está el trabajo del Dr. Olimpio Rodríguez Santos¹² en la provincia de Camagüey, donde se observó una disminución en la asistencia a los cuerpos de guardias por exacerbación de la enfermedad. A criterio de la autora, esto es dado, porque a medida que avanzamos en este proceder, el paciente se va desensibilizando, iniciando con la degranulación paulatina de las células cebadas, que provoca reducción en la sintomatología, al exponerse el individuo al alérgeno.

En el metanálisis realizado por el Dr. Wilson¹¹ en 2003, hay una disminución del uso de medicamentos de un 43 %. Esto coincide con otras investigaciones como la del Dr. Domínguez¹³ en México, que resultó ser efectiva al reducir el uso de medicamentos. El Dr. Marogna¹⁴ en Italia, observó similares efectos a los antes expuestos y la existencia de una diferencia significativa en favor del grupo que recibe inmunoterapia a partir del primer año de la administración de esta. En cambio, el Dr. Renato¹⁰ en su estudio encuentra que a partir del tercer año es que la diferencia alcanza importancia estadística. Por su parte, la revisión de todos los estudios realizados hasta octubre del 2005, de la Dra Cox, et al,¹⁵ muestra que parece haber una tendencia a mejorar la eficacia con dosis más altas en la inmunoterapia, sin embargo se encontraron dos ensayos clínicos que con el uso de dosis bajas mostraron eficacia en la disminución del uso de medicamentos.⁴ En la investigación se constató que a pesar de que la dosis administrada no fue tan alta como la observada por otros estudios hubo una reducción importante en el consumo de medicamentos por los pacientes, relacionado con la mejoría de los síntomas a medida que avanzamos en la inmunoterapia.

Al analizar el comportamiento de la reactividad cutánea, se consultaron varias bibliografías como la de Ko-Huang Lue¹⁶ de la universidad y hospital Taichung en Taiwán, que demostraron que se produce una negativización de la prueba cutánea en pacientes tras el uso de la inmunoterapia. En el estudio realizado por Beato¹⁷ en el Hospital Universitario de Getafe, Madrid, se encuentra el 53 % de negativización de los valores del prick test con clínica negativa. Por su parte existen otras literaturas como el metanálisis realizado por Wilson, et al,¹¹ donde este dato no es tan evidente pues no hay disminuciones significativas, pero en cambio refieren una mejoría clínica de los pacientes. En el estudio se obtuvo una disminución en los valores del prick, lo cual coincide con lo antes expuesto y demuestra la eficacia de esta modalidad terapéutica como hiposensibilizante y en la inducción de tolerancia por la vía oral.

Estudios más recientes muestran como la actuación de esta modalidad terapéutica sobre el sistema inmune es dosis y tiempo dependiente, con incrementos en los niveles de IgG4 específica IgA.¹⁸ Todos coinciden que estos cambios están en relación con las transformaciones inmunológicas que tienen lugar en el paciente al iniciar la inmunoterapia y con los posteriores beneficios que reporta para la evolución de su desorden alérgico.^{18,19}

Se pudo apreciar el número de eventos adversos en relación con las dosis aplicadas fueron ínfimos, no presentamos ningún paciente con evento sistémico severo durante la inmunoterapia, lo cual avala la seguridad de esta modalidad terapéutica. El motivo por el cual los pacientes no presentaron eventos adversos y la buena aceptación del medicamento, esta avalado por los experimentos que se han realizado con extractos alérgicos marcados con isótopos radiactivos administrados por vía sublingual. Donde no se observó ninguna absorción en la cavidad oral del alérgeno marcado, lo que tranquiliza, en el sentido de no temer por eventos adversos sistémicos; Además, se constató que una parte del alérgeno marcado persistía en la región sublingual durante al menos 48h lo que hace reflexionar al autor, que esta persistencia juega un

cierto papel en el mecanismo de acción de la ITSL, y que tendrá lugar una lenta absorción y procesamiento del alérgeno localmente retenido a través del sistema inmune local.^{4,20}

CONCLUSIONES

Se observa disminución significativa de los síntomas, así como del uso de medicamentos en el grupo con tratamiento activo en relación al grupo placebo. La reactividad cutánea se reduce con el uso de la ITSL. No se producen eventos adversos fatales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hoz B, Cólás C, Rodríguez M, Grupo Freedom. Calidad de la vida en pacientes con rinitis alérgica: estudio comparativo con la hipertensión arterial en el ámbito de atención primaria. *An Sist Sanit Navar*. 2009; 32(2):169-81.
2. Aguilar D. Rinitis alérgica. En: Mendez J, Huerta J, Bellanti JA, Ovilla R, Escobar A. *Alergia: Enfermedad Multisistémica. Aspectos básicos y clínicos*. 1ª ed. México: Editorial Panamericana; 2008.p.99-103.
3. Castro R, Álvarez M, Ronquillo M, Rodríguez J, García I, Gómez M, et al. Sensibilización a tres especies de ácaros en pacientes alérgicos de la zona costera de la ciudad de La Habana. *Rev Alergia Mex*. 2009; 56(2):31-5.
4. Larenas-Linneman D, Marco F, Enrique E. Inmunoterapia Sublingual. En: Mendez J, Huerta J, Bellanti JA, Ovilla R, Escobar A, editores. *Alergia: Enfermedad Multisistémica. Aspectos básicos y clínicos*. 1ª ed. México: Editorial Panamericana; 2008.p.411-7.
5. Neffer H, Solé D, Máspero J, Ortiz I, Cherrez I, Caballero F, et al. Rinitis alérgica en Latinoamérica. Manejo actual y estrategia para la adopción de guías de diagnóstico y tratamiento. *Drugs of Today*. 2009; 45(4):1-9.
6. Olaguibel M, Alvarez P. Efficacy of sublingual allergen vaccination for respiratory allergy in children. Conclusions from one meta- analysis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2005; 15(1):9-16.
7. Pham-Thi N, Scheinmann P, Fadel R, Combebias A, Andre X. Assessment of sublingual immunotherapy efficacy in children with house dust mite-induced allergic asthma optimally controlled by pharmacologic treatment and mite-avoidance measures. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007; 18:47-57.
8. Lozano A, Croce V, Cavallo A, Bandín G, Bozzola M, García J, et al. Consenso nacional de rinitis alérgica en pediatría. *Arch Argent Pediatr*. 2009; 107(1):67-81.
9. Ferri NB, Sola PJ. Citología exfoliativa de la cavidad nasal. En: Negro J M, Alvarez MR, Buendía E, Amoros LM, Belchí J, Caballero L, et al, editores. *Rinitis Alérgica Mecanismos y tratamiento*. Barcelona: MRA ediciones; 2004.p.237-40.

10. Renato A, Patrizia B, Daniela T, Cristoforo I, Franco F. Pharmacoeconomics of allergen immunotherapy compared with symptomatic drug treatment in patients with allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 mar-apr; 27(2):159-63.
11. Wilson R, Torres M, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2005; 60:4-12.
12. Rodriguez O. Inmunoterapia Sublingual en rinitis alérgica y asma en niños de dos a cinco años sensibilizados a ácaros. *Rev Alergia Mex*. 2008; 55(2):71-5.
13. Domínguez T, Hernández O, Santa A, Mendoza L. Eficacia clínica de la seguridad de la inmunoterapia sublingual con extractos estandarizados en el tratamiento del asma alérgica ocasionada por *Dermatophagoides* en la población mexicana pediátrica. *Rev Sanid Milit [serie en Internet]*. 2007 [citado 12 ago 2008]; 56(6):[aprox. 9 p.]. Disponible en: http://www.imbiomed.com/1/1/articulos.php?id_revista=16&id_ejemplar=129.
14. Marogna M, Tomassetti D, Bernasconi A, Colombo Massolo F, Rienzo Businco A, Canonica G, et al. Preventive effects of sublingual immunotherapy in childhood: an open randomized controlled study. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 101(2):206-11.
15. Cox LS, Larenas-Linneman D, Nolte H, Weldon D. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. *J allergy Clin Immunol*. 2006; 117:1021-35.
16. Lue KH, Lin YH, Sun KH, Lu KH, Hsieh JC, Chou MC. Clinical and immunologic effects of sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mites: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006; 17:408-15.
17. Beato A, Ayala M, Molina Q, Comenero R, Sanz R. Inmunoterapia en la rinitis alérgica estacional. Revisión de 30 pacientes. *Acta de otorrinolaringol Esp*. 2005; 56:112-5.
18. Harold N. Inmunoterapia para alérgenos ¿En dónde está ahora?. *JACI*. 2007; 119:769-77.
19. Passalacqua G, Guerra L, Fuamagali F, Canonica GW. Safety of sublingual immunotherapy. *Treat Respir Med*. 2006; 5:225-34.
20. Passalacqua G, Valovirta E. Adverse effects associated with sublingual immunotherapy. En: *Clinical allergy and immunology series. Allergens and allergen immunotherapy*. 4 ed. New York: Editorial Informa Helthcare; 2008.p.469-75.

Recibido: 5 de enero de 2011

Aprobado: 3 de mayo de 2011

Dra. Adíanez Sugrañes Montalván. Email: cacho@finlay.cmw.sld.cu