

Eficacia de la inmunoterapia subcutánea con extractos de ácaros en adultos asmáticos

Effectiveness of subcutaneous immunotherapy with mite extracts in asthmatic adults

Dra. Mireya Morales Irragarri¹; Dra. Judit Rodríguez Pérez¹; Dr. José Víctor González Abreu¹¹; Dra. María Morales Menéndez¹

Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech. Camagüey, Cuba.

Hospital Universitario Eduardo Agramonte Piña. Camagüey, Cuba.

RESUMEN

Fundamento: la inmunoterapia alérgica específica constituye el único tratamiento capaz de modificar el curso natural de las enfermedades alérgicas, tiene efecto multiorgánico y duradero a largo plazo después de suspender su administración y se han probado sus efectos preventivos, tanto en la prevención de nuevas sensibilizaciones como en la progresión de la rinitis al asma.

Objetivo: evaluar la eficacia de una nueva pauta de inmunoterapia subcutánea con extractos alérgicos de ácaros en adultos asmáticos.

Método: se realizó un ensayo clínico fase II, abierto, aleatorizado en 50 pacientes con diagnóstico de asma bronquial leve o moderada, sensibles a ácaros del polvo por prueba de Prick. La población objeto de estudio estuvo constituida por 200 pacientes con antecedentes patológicos de asma bronquial y edades entre 18 y 50 años, que acudieron a la consulta de Alergología del Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech, desde mayo de 2011 a mayo de 2012. A los mismos se les administró inmunoterapia subcutánea con extractos de ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus*, y *Blomia tropicalis*) a concentraciones de 20 UB/ml, 200 UB/ml, 2 000 UB/ml y 20 000 UB/ml en el primer grupo, según el esquema propuesto por el BIOCEN, se alcanzó la

dosis de mantenimiento en 13 semanas a intervalos semanales. El segundo grupo recibió pauta convencional de 16 semanas.

Resultados: en la evaluación de la eficacia se comprobó una reducción de los síntomas clínicos y del consumo de medicación al final del tratamiento en ambos grupos pero de manera significativa en el grupo estudio ($p=0,020$). La reactividad cutánea a los ácaros disminuyó significativamente en el grupo estudio con respecto al grupo control.

Conclusiones: se demostró un alto grado de eficacia de esta pauta más acortada con extractos de ácaros, lo que garantiza una adhesión al tratamiento superior a la pauta de 16 semanas con frecuencia bisemanal.

DeCS: DESENSIBILIZACIÓN INMUNOLÓGICA; ÁCAROS; ASMA; INYECCIONES SUBCUTÁNEAS; ENSAYO CLÍNICO FASE II; ADULTO.

ABSTRACT

Background: allergen-specific immunotherapy is the only treatment capable of modifying the natural course of allergic diseases; it has multiple organ and long term effect after stopping its administration and its preventive effects have been tested, both in the prevention of new sensitizations and in the progression of rhinitis to asthma.

Objective: to evaluate the effectiveness of a new subcutaneous immunotherapy schedule with mite extracts in asthmatic adults.

Method: a phase II, open, randomized clinical trial was conducted in 50 patients with diagnosis of mild or moderate bronchial asthma, sensitive to dust mites by Prick test. The study population was constituted by 200 patients with a pathological history of bronchial asthma and aged between 18 and 50 years, who were treated in the Allergology consultation at the University Hospital Manuel Ascunce Domenech, from May 2011 to may 2012. They were given subcutaneous immunotherapy with mite extracts (*Dermatophagoides pteronyssinus* and *Blomia tropicalis*) at concentrations of 20 ml/UB 200 UB / UB/ml 2 000 and 20 000 ml/UB/ml in the first group, according to the schedule proposed by BIOCEN, it was reached the maintenance dose in 13 weeks at weekly intervals. The second group received conventional schedule of 16 weeks.

Results: it was found a reduction of clinical symptoms as well as in medication consumption at the end of the treatment in both groups, but significantly in the study group ($p=0,020$). Skin reactivity to mites significantly decreased in the study group regarding the control group.

Conclusions: a high degree of effectiveness of this new schedule with mites' extracts was demonstrated, this guarantees a greater adhesion to treatment, which it is far superior to the previous 16-week schedule with a twice-weekly frequency.

DeCS: DESENSITIZATION, IMMUNOLOGIC; MITES; ASTHMA; INJECTIONS, SUBCUTANEOUS; CLINICAL TRIAL, PHASE II; ADULT.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades respiratorias de causa alérgica han incrementado su prevalencia en los últimos años en la mayoría de las regiones del mundo, convertidas en un serio problema de salud.¹ La tasa de mortalidad por asma en Cuba es de 1.0 por 100 000 habitantes, se sitúa en el grupo de enfermedades crónicas de las vías respiratorias inferiores que constituyen la séptima causa de muerte en el país.² El estudio transversal fase I citado por (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) ISAAC, aplicado en nuestro país, encontró una prevalencia de asma bronquial del 17,8 % en adolescentes.³

Las estrategias contemporáneas de tratamiento de las enfermedades alérgicas y en particular del asma bronquial se basan en la identificación de los alérgenos y las medidas de evitación, la farmacoterapia y la inmunoterapia específica con vacunas terapéuticas.⁴ La inmunoterapia específica consiste en la administración gradual de dosis crecientes de extractos alérgicos llamados vacunas alérgicas terapéuticas,⁵ tiene como objetivo principal: disminuir la respuesta frente a alérgenos y consecuentemente la respuesta inflamatoria y su cronicidad, antes de que se desarrollen nuevas sensibilizaciones, por lo que se ha propuesto que ésta se aplique a los pacientes desde la etapas iniciales de presentación de las enfermedades alérgicas.⁵⁻

8

Se ha probado y existen en la actualidad diversas formas de administración de los extractos alérgicos: inyectados, ingeridos, gotas sublinguales, gotas conjuntivales, *sprays* nasales, tabletas, etc. La vía parenteral subcutánea ha sido históricamente la

más usada ⁷ y ha demostrado de acuerdo a los criterios de la medicina basada en la evidencia, su eficacia. ⁸⁻¹¹ En la práctica clínica diaria, la eficacia de la inmunoterapia se comprueba por la reducción de los síntomas de la enfermedad que precisó el tratamiento específico (asma, rinitis, rinoconjuntivitis) y por haber disminuido la necesidad de utilizar medicamentos para combatir los síntomas. Los productos alérgicos que se utilizan para inmunoterapia pueden ser acuosos o modificados (física, química o combinada), los que pretenden mejorar la eficacia y la seguridad. Las pautas de administración pueden ser convencionales, semirápidas, rápidas y ultrarápidas, ¹¹ lo cual está en relación con el tiempo en que se alcanza la dosis de mantenimiento. A nivel mundial existe una tendencia al uso de pautas más rápidas que la convencional (en estas, la fase de inicio suele durar más de 14 semanas), con el objetivo de disminuir el número de aplicaciones, así se logra mayor adherencia al tratamiento al alcanzarse más rápidamente la dosis de mantenimiento.¹²

Para la selección de alérgenos a aplicar con fines diagnósticos y terapéuticos, es necesario el conocimiento de los principales aeroalérgenos regionales a los que se encuentra expuesta la población. En Cuba, al igual que en otros países tropicales, los ácaros son los alérgenos de mayor incidencia y particularmente los pertenecientes a las especies *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dp), *Dermatophagoides siboney* (Ds) y *Blomia tropicalis* (Bt). Se plantea que más del 80 % de los asmáticos en Cuba están sensibilizados a una o más de estas tres especies de ácaros.¹³

Por la elevada prevalencia de la enfermedad asmática en la provincia de Camagüey, se realizó la presente investigación, con el propósito de evaluar la eficacia de una nueva pauta de inmunoterapia subcutánea con extractos alérgicos de ácaros en adultos asmáticos.

MÉTODOS

Se realizó un ensayo clínico fase II, abierto, aleatorizado, en grupos paralelos y unicéntrico en el Servicio de Alergología del Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech, desde mayo de 2011 hasta mayo de 2012.

La población objeto de estudio estuvo constituida por 200 pacientes con antecedentes patológicos de asma bronquial y edades entre 18 y 50 años que acudieron a la consulta de Alergología del Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech. 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), quedó conformada la misma por 50 pacientes (previo consentimiento informado), que cumplieron con los criterios de inclusión en el estudio.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con asma bronquial leve y moderada persistente. Clasificación clínica-funcional según el programa: Iniciativa Global para el Asma (GINA).¹⁴
- Pacientes con síntomas en relación con exposición al polvo casero (historia clínica positiva a inhalantes).
- Pacientes con edades comprendidas entre 18-50 años.
- Pacientes con prueba cutánea positiva a cualquiera de los 3 ácaros.

Criterios de exclusión previos a la admisión:

- Pacientes con asma bronquial severa.
- Pacientes con enfermedades autoinmunes y tratamiento inmunosupresor o inmunoestimulante.
- Pacientes con enfermedades tumorales.
- Pacientes con enfermedad coronaria, hipertensión arterial severa, tratamiento con betabloqueantes.
- Pacientes con historia de anafilaxia.
- Embarazadas y etapa de lactancia.
- Pacientes con trastornos psicológicos.
- Falta de cooperación.

Criterios de salida del ensayo después de la inclusión:

- Abandono voluntario del paciente.
- Pacientes con reacciones adversas sistémicas leves y sin riesgo vital a la primera dosis del esquema de tratamiento.
- Pacientes con reacciones adversas sistémicas leves y sin riesgo vital reincidentes que no permiten llevar a cabo el esquema durante tres consultas seguidas en la fase de incremento.
- Pacientes con reacción adversa grado IV.
- Pacientes con inasistencia a tres consultas en la fase de incremento o dos en la fase de mantenimiento.
- Pacientes con aparición de cualquiera de los criterios de exclusión antes mencionados.

La asignación de los sujetos a los grupos de estudio se realizó con la ayuda del paquete de programas para el diseño de experimentos *Glaxo Wellcome* C4-SDP v 1.1, módulo MAS (muestreo y asignaciones aleatorias), opción asignación aleatoria simple.

Los 50 pacientes incluidos se asignaron a los dos grupos de forma pareja, 25 en cada uno de ellos, a cada grupo se le realizó examen clínico, espirometría, encuesta preliminar y prueba de punción cutánea y la administración por vía subcutánea de vacunas con extractos alérgicos *Valergen de Dp*, y *Bt* producidos por el Departamento de Alergenos del Centro Nacional de Biopreparados (BIOCEN), estandarizados en UB a concentraciones de 20 UB/ml, 200 UB/ml, 2 000 UB/ml y 20 000 UB/ml. El primer grupo recibió pauta de 13 semanas y el segundo grupo recibió pauta convencional de 16 semanas, con dosis por debajo de las consideradas efectivas de alérgeno para ácaros, internacionalmente a concentraciones de 4 UB/ml, 40 UB/ml, 400 UB/ml y 4 000 UB/ml. Se realizó supervisión semanal del paciente por parte del investigador en consulta (primeras ocho semanas), luego mensual en las 10 semanas restantes. En las consultas se verificó la recogida de datos por el paciente, así como el cumplimiento del protocolo a través del cuaderno de recogida de datos.

Procesamiento de la información

Para medir la eficacia de los productos administrados se tuvo en cuenta las siguientes variables: escala síntomas clínicos-necesidad de medicación y reactividad cutánea. Para las variables cuantitativas se utilizó como medidas de resumen la media y la desviación estándar. La diferencia entre los grupos a comparar se analizó mediante el test no paramétrico de Wilcoxon para muestras independientes.

Las variables cualitativas se describieron mediante las pruebas estadísticas de distribuciones de frecuencias en número y porcentos. La diferencia entre los grupos se evaluó con el test exacto de Fisher, en casos de frecuencias esperadas pequeñas.

En todos los casos se utilizó un nivel de significación de 0.05 o menos.

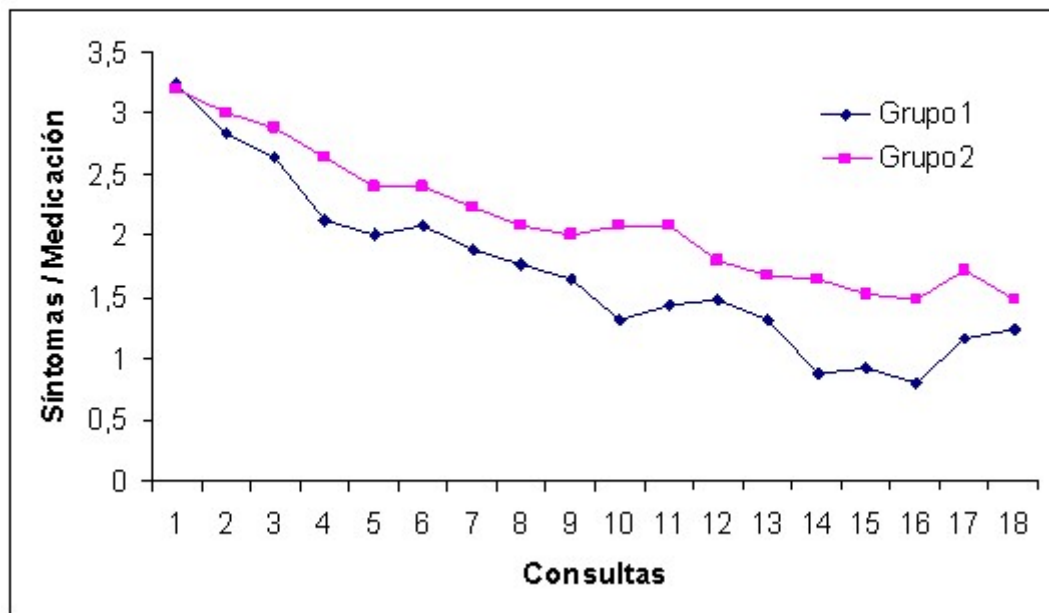
La información recopilada en la encuesta y en los cuadernos de recogida de datos de los pacientes se procesó en forma computarizada para lo cual se creó una base de datos, por medio del paquete SPSS versión 10.6.

RESULTADOS

Como puede observarse los resultados de la evaluación de la eficacia, al aplicar la escala síntomas clínicos-necesidad de medicación, existió una mejoría en ambos grupos al finalizar el tratamiento. Al comparar ambos grupos encontramos una reducción significativa ($p=0,020$) de los síntomas clínicos y la medicación en el primer

grupo con respecto al segundo grupo, lo cual corrobora la hipótesis inicial con relación a la nueva pauta aplicada. (Gráfico 1)

Gráfico 1. Evaluación de la eficacia: síntomas clínicos y necesidad de medicación

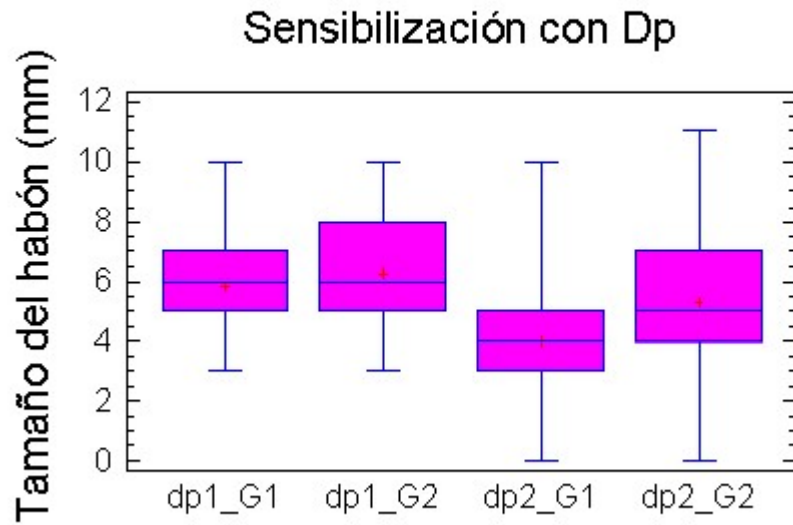


$p= 0.020$ (Grupo 1)

Fuente: Cuadernos de recogida de datos

El análisis de la reactividad cutánea a *Dp* cuando se comparan ambos grupos de tratamiento al inicio y al final del mismo se muestra una disminución significativa ($p=0,0013$) del diámetro promedio del habón al final del tratamiento en el grupo 1 (ensayo) con respecto al grupo 2 (control). (Gráfico 2)

Gráfico 2. Reactividad cutánea a Dp al inicio y fin del tratamiento

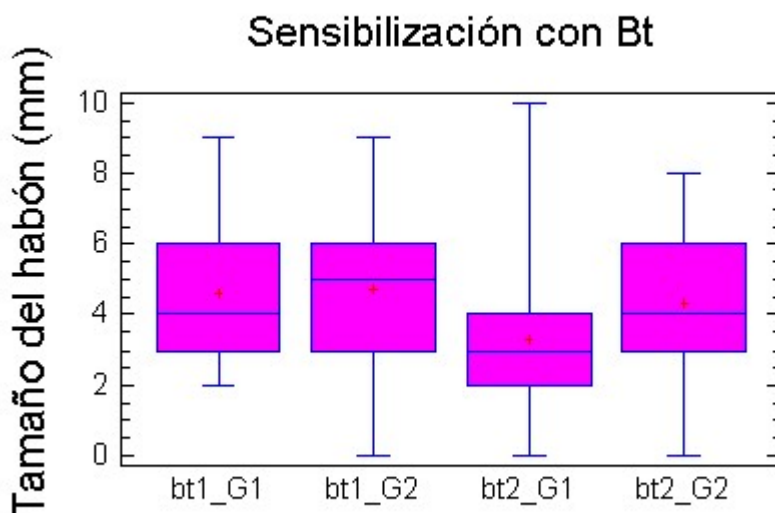


$p=0.0013$

Fuente: Cuaderno de recogida de datos

Por su parte la reactividad cutánea a *Bt* aunque no presenta diferencias significativas ($p=0,0726$), sí se redujo en el grupo 1 al finalizar el esquema de tratamiento a los 12 meses, con una mínima disminución en el grupo 2. (Gráfico 3)

Gráfico 3. Reactividad cutánea a Bt al inicio y fin del tratamiento

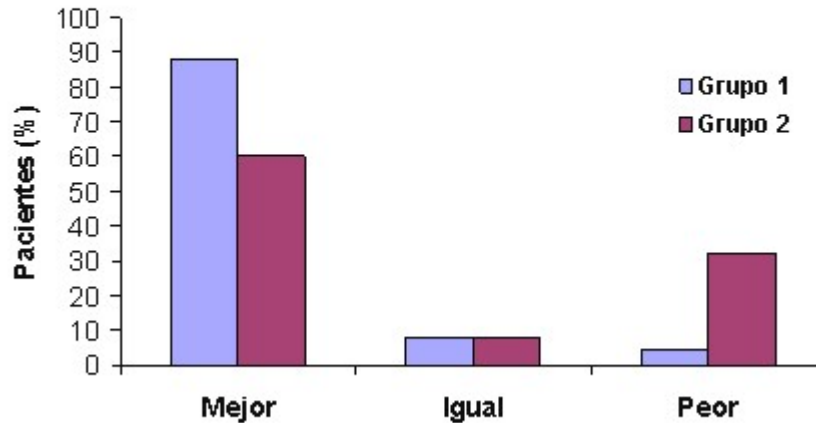


p=0.0726

Fuente: Cuaderno de recogida de datos

Con respecto a la evaluación general de la eficacia (con la unión de las tres variables: síntomas clínicos, necesidad de medicación y reactividad cutánea al alérgeno), se observa que en el grupo 1 el 88 % de los pacientes se encontró al final del tratamiento en la categoría de mejor y en el grupo 2 el 60 %. La eficacia general del tratamiento se demuestra no solamente en cuanto a la mejoría clínica, sino también en cuanto a evitar el empeoramiento, así solamente el 4 % de los pacientes tratados con la nueva pauta (grupo 1) empeoraron, mientras que clasificaron en la categoría de peor el 32 % de los pacientes del grupo 2. (Gráfico 4)

Gráfico 4. Eficacia global de la inmunoterapia



p= 0.103043

Fuente: Cuadernos de recogida de datos

DISCUSIÓN

En la actualidad, a casi 100 años del inicio de la práctica de la inmunoterapia subcutánea, es incuestionable la efectividad de esta en el tratamiento del asma bronquial alérgica.¹⁵⁻¹⁸ Numerosos estudios que incluyen metanálisis y revisiones sistemáticas han demostrado una reducción de la sintomatología asmática tras su uso, con pautas de administración, particularmente con alérgenos provenientes de pólenes y ácaros del polvo doméstico.¹⁹⁻²²

Al analizar la reactividad cutánea a los tres alérgenos testados podemos deducir que la disminución fue significativa al finalizar el tratamiento en el grupo 1. Estos resultados coinciden con los de Ronquillo Díaz, et al,²³ que mostró que el 69 % de los pacientes redujo la sensibilidad cutánea en al menos 1 log de concentración del alérgeno. Similares resultados se encuentran en otras investigaciones,²⁴⁻²⁶ donde se obtuvo una disminución de la reactividad cutánea a través de la prueba de puntura en los pacientes tratados, utilizando dosis consideradas efectivas para la inmunoterapia.

En general, la eficacia de la inmunoterapia subcutánea es un hecho bien documentado internacionalmente.²⁷⁻²⁹ Tabar, et al,¹² realizaron un ensayo clínico fase IV,

aleatorizado, a doble ciegas y controlado con placebo en pacientes con asma y rinitis para evaluar la eficacia de dos pautas de inmunoterapia subcutánea: una agrupada de seis semanas y otra convencional, con extractos depot y acuoso de *Dermatophagoides pteronyssinus*. En la evaluación de la eficacia incluyeron las tres variables empleadas en el estudio, ellos concluyen que existió en ambos grupos una disminución de los síntomas y del consumo de medicación, así como una disminución de la reactividad cutánea a Dp, que se demostró más tempranamente en la pauta agrupada, en comparación con la pauta convencional.

Entre estas investigaciones se destaca la realizada por Wang HY, et al, ³⁰ consistente en un ensayo clínico, doble ciego, aleatorizado y comparado con placebo en 132 pacientes con asma bronquial, donde emplearon un extracto depot de *Dermatophagoides pteronyssinus*, estandarizado en unidades biológicas. Se empleó una pauta convencional de 15 semanas y se hizo la evaluación de la eficacia al año de tratamiento, se encontró una mejoría significativa en el control de los síntomas y en la reducción del consumo de medicación, resultados que apoyan los encontrados en la investigación realizada.

CONCLUSIONES

En la evaluación de la eficacia se demostró una reducción de los síntomas clínicos y del consumo de medicación al final del tratamiento en ambos grupos pero de manera significativa en el primer grupo. La reactividad cutánea a los ácaros disminuyó significativamente en el primer grupo con respecto al segundo. La inmunoterapia subcutánea con extractos alérgicos de ácaros resultó ser eficaz en la mayoría de los pacientes pero de manera significativa en el primer grupo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cubas Curvelo M, Chalgub AM. Asma bronquial. En: Cubas Curvelo M, Chalgub AM, editores. El asma y la protección de la capa de ozono. República Dominicana: centeiro; 2009. p. 45-63.
2. Ministerio de Salud Pública: Anuario estadístico. La Habana: Ciencias Médicas; 2011.

3. Fabr  Ortiz D, Varona Pérez P, Suárez Medina R. Prevalencia de asma en adolescentes cubanos por diferentes criterios clínicos. Rev Alergia México [Internet]. May-Jun 2005 [citado 15 Ene 2013];52(3): [aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://new.medigraphic.com/cgi-bin/resumen.cgi?IDREVISTA=84&IDARTICULO=7028&IDPUBLICACION=812>
4. Bacigaluppi Federico J. Algunos aspectos de la prevención primaria y secundaria en alergia y asma. Rev Asoc M d Argent [Internet]. Dic 2008 [citado 15 Ene 2013]; 121(4): [aprox. 8 p.]. Disponible en: http://www.amamed.org.ar/revistas/2008-4/Prevencion_alergia_asma.pdf
5. Saranz RJ, Lozano A, Cáceres ME, Arnolt RG, M spero JF, Bozzola CM, et al. Allergen immunotherapy for prevention and treatment of respiratory allergy in childhood. Arch Argent Pediatr. 2010 Jun;108(3):e6. PubMed PMID: 20544144.
6. Passalacqua G, Durham SR. Allergic rhinitis and its impacts on asthma update: allergen immunotherapy. J Allergy Clin Immunol. 2007 Apr;119(4):881-991.
7. Incorvaia C, Frati F. One century of allergen-specific immunotherapy for respiratory allergy. Immunotherapy. 2011 may;3(5):629-35.
8. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, H st A, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. Allergy. 2007 Aug;62(8):943-8.
9. 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 Apr;151:969-74.
10. Compalati E, Penagos M, Tarantini F, Passalacqua G, Canonica GW. Specific immunotherapy for respiratory allergy: state of the art according to current meta-analysis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2009 Jan;102(1):22-8.
11. Guardia Martínez P, Llamas Huerta ME. Inmunoterapia. Guía práctica para m dicos residentes de alergología. Barcelona: MASSON; 2010.
12. Tabar AI, Echechipia S, García BE, Olaguibel JM, Lizaso MT, G mez B, et al. Double blind comparative study of cluster and conventional immunotherapy schedules with Dermatophagoides pteronyssinus. J Allergy Clin Immunol. 2005 Jul;116(1):109-18.
13. Loza Bisbal Z, Morales Menéndez M, Morales Menéndez M, Machado Del Risco E. Sensibilización cutánea a ácaros en pacientes asmáticos en la Ciudad de Camagüey 2001-2002. Arch M d Camagüey [Internet]. 2004 [citado 15 Ene 2013];8(1): [aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.amc.sld.cu/amc/2004/v8n1/852.htm>

14. GINA. Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO Report. Bethesda: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute; 2007.
15. Brüggjenjürgen B, Reinhold T, Brehler R, Laake E, Wiese G, Machate U, et al. Cost effectiveness of subcutaneous immunotherapy in patients with allergic rhinitis and allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008 Sep; 101(3):316-24.
16. Yukselen A, Kendirli SG, Yilmaz M, Altintas DU, Karakoc GB. Effect of one-year subcutaneous and sublingual immunotherapy on clinical and laboratory parameters in children with rhinitis and asthma: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Oct 31; 157(3):288-98.
17. Nelson H. Allergen immunotherapy: Where is it now? *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Apr; 119(4):769-79.
18. Cox L, Li JT, Nelson H, Lockey R. Allergen immunotherapy: A practice parameter second updated. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Sep; 120(3):25-85.
19. Frati F, Incorvaia C, David M, Scurati S, Seta S, Padua G, et al. Requirements for acquiring a high-quality house dust mite extract for allergen immunotherapy. *Drug Des Devel Ther*. 2012 May; 6:117-23.
20. Angeles Becerril M. Cambios en la inmunoterapia en México: La nueva Guía de Práctica Clínica. *Rev Alergia Méx* [Internet]. Ene-Mar 2011 [citado 15 Ene 2013]; 58: (1): [aprox. 5 p.]. Disponible en: http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=80611&id_seccion=63&id_ejemplar=7968&id_revista=12
21. Frew AJ. Allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Feb; 125 (2 Supp 2):S306-13.
22. Leatherman B. Injection and sublingual Immunotherapy in the Management of Allergies Affecting the Unified Airway. *Otolaryngol Clin N Am*. 2008 Apr; 41(2): 359-374.
23. Ronquillo Díaz M. Primeros ensayos clínicos a doble ciegas, controlados con placebo con las vacunas antialérgicas VALERGEN-DP, VALERGEN-DS y VALERGEN-BT en asmáticos en Cuba. En: Cabrera Cruz N, editor. Premio Anual de la Salud 2008/Dirección Nacional de Ciencia y Técnica del Ministerio de Salud Pública. 33a ed. La Habana: Ciencias Médicas; 2009. p. 13-25.
24. Ross Peña A, Rodríguez Pérez J, Pérez Fabelo M, Sarduy Ramos CM. Eficacia diagnóstica de la prueba cutánea de Prick con extractos alérgicos de ácaros en pacientes asmáticos. *Rev Arch Med Camagüey* [Internet]. May-Jun 2009 [citado 15 Ene 2013]; 13(3): [aprox. 6 p.]. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102502552009000300007&lng=es&nrm=iso&tlng=es

25. Moreno Mora C, Cuesta Herranz J, Fernández-Távora L, Álvarez Cuesta E. Immunotherapy safety: a prospective multi-centre monitoring study of biologically standardized therapeutic vaccines for allergic diseases. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:527-31.
26. Daher Si, Galvão C, Abe A, Cocco R. Diagnóstico em doenças alérgicas mediadas por IgE. *Ver Bras Alergia Imunopatol [Internet]*. Jan-Fev 2009 [citado 15 Ene 2013];32(1): [aprox. 9 p.]. Disponible en:
<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=Ink&exprSearch=525788&indexSearch=ID>
27. Larenas Linneman D, Marco F, Enrique E. Inmunoterapia Subcutánea. En: Mendez J, editora. *Alergia: Enfermedad Multisistémica. Aspectos básicos y clínicos*. México: Panamericana; 2008. p. 45-56.
28. Nelson HS. Multiallergen immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Apr;123(4):763-69.
29. Koshkareva YA, Krouse JH. Immunotherapy traditional. *Otolaryngol Clin North Am*. 2011 Jun;44(3):741-52.
30. Wang HY, Lin XP, Hao CL, Zhang CQ, Sun BQ, Zheng JP, et al. Effect of 1-year specific immunotherapy with standardized house dust mite vaccine on mild to moderate allergic asthmatic patients. *Chinese J tuberculosis and respiratory diseases [Internet]*. 2006 [citado 15 Ene 2013];29(10): [aprox. 4 p.]. Disponible en:
http://www.unboundmedicine.com/medline/citation/17129496/%5BEffect_of_1_year_specific_immunotherapy_with_standardized_house_dust_mite_vaccine_on_mild_to_moderate_allergic_asthmatic_patients%5D_

Recibido: 10 de abril de 2013

Aprobado: 4 de junio de 2013

Dra. Mireya Morales Irraragorri. Especialista de I Grado en Alergología. Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech. Camagüey, Cuba.