

Eficacia y seguridad de la inmunoterapia sublingual en niños menores de dos años con rinitis y asma bronquial sensibilizados a los ácaros domésticos

Olimpio Rodríguez Santos,* María del Carmen Reyes Almaguer*

RESUMEN

Para evaluar la eficacia y seguridad de la inmunoterapia sublingual (ITSL), se revisó el registro de pacientes de Previsora, Camagüey. La muestra, 62 infantes de 6 a 24 meses con rinitis y/o asma sensibilizados a los ácaros *Dermatophagooides pteronyssinus*, *Dermatophagooides siboney* y *Blomia tropicalis*. Recibieron ITSL 34 niños y 28 medidas de prevención. Todos fármacos a demanda.

Se aplicaron algunas preguntas de los cuestionarios de calidad de vida en rinitis (RQLQ) y asma (AQLQ) de Juniper; consumo de medicamentos y frecuencia de crisis. Se hizo valoración subjetiva a familiares y médico del estado de salud del niño antes del tratamiento y después del mismo. Se evaluaron reacciones locales y sistémicas a la prueba y a ITSL. Hubo incremento de la puntuación de los cuestionarios de calidad de vida ($p = 0.033$). El consumo de medicamentos se redujo más en los casos que en los controles ($p = 0.003$). La frecuencia de sintomatología respiratoria disminuyó ($p = 0.029$). Antes del tratamiento, la puntuación de la valoración subjetiva fue negativa. Después del tratamiento, el 85% de los casos obtuvieron 5 puntos, 15% entre 3 y 4 puntos. En los controles, el 55% obtuvo 5 puntos, 10% entre 3 y 4 puntos y 5% entre 0 y 2 puntos ($p = 0.011$). No hubo reacción adversa a la prueba cutánea; se reportaron dos reacciones locales ligeras a ITSL. Los resultados revelan que la inmunoterapia sublingual con ácaros, en niños menores de dos años que padecen rinitis y asma es eficaz y segura.

Palabras clave: Inmunoterapia sublingual, *Dermatophagooides pteronyssinus*, *Dermatophagooides siboney*, *Blomia tropicalis*, eficacia, seguridad, asma, rinitis.

ABSTRACT

To evaluate the efficacy and safety sublingual immunotherapy (SLIT), it revised the register of patients of Previsora, Camagüey. The sample, 62 infants of 6 to 24 months with rhinitis and/or asthma sensitized *Dermatophagooides pteronyssinus*, *Dermatophagooides siboney* and *Blomia tropicalis* mite. It received SLIT 34 young and 28 measures of environmental control. All received medicines to demanding. Applied some questions of the Rhinitis Quality of Life in Questionnaires (RQLQ) and asthma (AQLQ) of Juniper; consumption of medicines and frequency of crisis. It is made subjective valuation to familiar and medical of the state of health of the child before the trade lie and after the same thing. Evaluated react premises and systemic to the proof and to SLIT. It had increment of the punctuation of the questionnaires of quality of life ($p = 0.033$). The consumption of medicines it went down more in the controls ($p = 0.003$). The frequency of respiratory symptomatology decreased ($p = 0.029$). For the sample before, of the treatment, the punctuation of the subjective valuation was negative. After the treatment, 85% of the obtaining cases

* Servicio Alergia Policlínico Universitario Docente Previsora, Camagüey, Cuba.

5 points, 15% between 3 and 4 points. In the controls 55% to obtaining 5 points, 10% between 3 and 4 points and 5% being 0 and 2 points ($p = 0.011$). It had not adverse reaction to the skin test; reported two react light premises SLIT. The results reveal that the sublingual immunotherapy with mites for below two years children's is suffer rhinitis and asthma is effective and sure.

Key words: Sublingual immunotherapy, Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides siboney, Blomia tropicalis, efficacy, safety, asthma, rhinitis.

INTRODUCCIÓN

En los niños menores de dos años la inmunoterapia de alergia (ITA) es aplicada en la mayoría de los servicios de alergología. Sin embargo, en las bases de datos más importantes, no aparecen publicaciones de investigaciones realizadas en estas edades, a pesar de que desde el punto de vista ético está justificado hacerlo.¹⁻³

En estudios de niños que presentan rinitis alérgica con o sin asma, sensibilizados a los ácaros domésticos se emplea la inmunoterapia sublingual (ITSL) a partir de los cuatro años cumplidos.⁴⁻⁶ Otros autores prefieren incluir pacientes a partir de los cinco años si se trata de ensayos clínicos aleatorios (ECA) doble ciego con placebo, cuando se comparan con ITSL en adultos o se trata de estudios multicéntricos.⁷⁻¹²

La prevalencia de sensibilización a los alérgenos de ácaros se incrementa en varios países del mundo, constituyendo un factor de riesgo para el desarrollo del asma.¹³ Sumando a ello el difícil control de estos alérgenos, presentes en el hogar, sería necesario contar con una alternativa de tratamiento consistente en buscar, desde los primeros años de vida, la tolerancia a los alérgenos con la vacuna apropiada a la edad.

Con el propósito de encontrar una buena vacuna se ha avanzado en la producción industrial de extractos alergénicos. En igual sentido, se han desarrollado las técnicas de alergia molecular diferenciando aquellas moléculas responsables de los síntomas para lograr el manejo apropiado de los pacientes que padecen enfermedades alérgicas.¹⁴ Técnica que aún no está disponible para todos los servicios de alergología y resulta poco conocida en muchos países. Sin embargo, la producción de extractos alergénicos industriales cubre el mercado y puede ser aplicada por cualquier especialista. Se trata de productos de calidad, purificados y estandarizados con una potencia alergénica determinada en los laboratorios productores de extractos alergénicos como una forma de comparación con los estándares internacionales. A pesar de que cada laboratorio tiene sus referencias internas (RI), se ha comprobado que la potencia relativa con extractos alergénicos es similar en varias industrias productoras a ciclo completo, lo que proporciona resultados análogos en las pruebas cutáneas y en la ITA.¹⁵ Esto permite hacer el diagnóstico, con más precisión, en la mayoría de los pacientes cuando se logra

un buen interrogatorio buscando posibles alérgenos y se hace el test cutáneo comparando los extractos.

Los avances referidos han posibilitado un desarrollo notable en el diagnóstico por test cutáneo y en el tratamiento con ITA. Sin embargo, padecimientos con elevada prevalencia, como la rinitis alérgica y el asma bronquial, aún presentan deficiencias en el manejo adecuado, sobre todo cuando se trata de niños pequeños, lo que podría estar relacionado con las características propias de los niños a esta edad que presentan enfermedades de la infancia, muchas de las cuales desaparecen con el desarrollo.

En Cuba un estudio en niños de 2 a 5 años, con rinitis y asma, sensibilizados a los ácaros domésticos demuestra que la ITSL es eficaz y segura.¹⁶ Razones para no privar a los niños menores de dos años de este beneficio, teniendo en cuenta que la ITA es el único tratamiento que puede modificar el curso natural de la enfermedad.^{4-8,19,20}

El objetivo de este trabajo es profundizar en los beneficios y riesgos de la ITSL con extractos de ácaros en niños desde 6 meses cumplidos hasta los 24 meses de edad.

El método utilizado en la investigación fue observacional, analítico, retrospectivo, de casos y controles en rinitis alérgica y asma bronquial, lo que permitirá comparar en los enfermos las diferentes variables relacionadas con el tratamiento realizado en un servicio de alergología. Se obtendrá como resultados principales mayor conocimiento sobre el mejoramiento de la calidad de vida, debido a la disminución de las crisis de rinitis y asma sin eventos adversos significativos.

MÉTODOS

Para evaluar la eficacia y seguridad de la ITSL, se revisó el registro de pacientes del Servicio de Alergología del policlínico universitario docente de Previsora, Camagüey. El universo de estudio fueron 389 individuos derivados desde enero 2011 a octubre 2013. La remisión de estos pacientes se hizo por el equipo básico de salud (EBS) y los menores de cinco años evaluados, además, por el pediatra del grupo básico de trabajo (GBT) de la APS. Esta característica de trabajo permitió una mejor evaluación diagnóstica y terapéutica de los pacientes. El estudio fue observacional, analítico, retrospectivo, de

casos y controles en rinitis alérgica y asma bronquial según el diagnóstico de los médicos del EBS, del GBT y confirmado por el especialista en alergología del área de salud.

Fue seleccionada una muestra de 62 niños desde 6 hasta 24 meses cumplidos con Prick test positivo (habón ≥ 3 mm) a uno o más de los ácaros *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides siboney* y *Blomia tropicalis*. Del total de la muestra, 34 recibieron medidas de prevención ambiental e ITSL considerándose los casos. Los 28 restantes fueron los controles.

Para la aplicación de la ITSL se utilizaron extractos de los tres ácaros a los cuales estaban sensibilizados los pacientes. Se prepararon, por el Centro Nacional de Biopreparados (BIOCEN) de Cuba, liofilizados estandarizados en UB/mL. A partir del frasco de 100,000 UB/mL se hicieron las diluciones mezclando cada extracto de ácaro con un frasco de diluyente. Se rotularon como 20,000 UB/mL. La prueba de Prick test se hizo con una dilución de 10,000 UB/mL para cada uno de los extractos.

En la ITSL se utilizó como frasco 4 los que contenían 20,000 UB/mL. A partir de éstos se hicieron diluciones de 4,000 UB/mL (frasco 3), 800 UB/mL (frasco 2) y 160 UB/mL (frasco 1). En todos los casos se comenzó por el frasco de 160 UB/mL según los resultados del Prick test. Si el paciente estaba sensibilizado a los tres ácaros se extraía 1.5 mL de cada extracto de ácaro y se agregaban 0.5 mL de miel de abeja (*Apis mellifera*). Si estaba sensibilizado a dos ácaros se agregaban 4.5 mL a partes iguales de los extractos y se completaban los 5 mL con miel de abejas. Cuando se trataba de sensibilización a un solo ácaro se tomaban 4.5 mL del extracto más 0.5 miel de abeja. Este proceder se hacía igual para los frascos 2, 3 y 4, respectivamente.

Se aplicaban dos gotas sublinguales cada día, al despertarse en la mañana subiendo la concentración hasta terminar el frasco 4 que se dejaba como mantenimiento hasta completar 24 meses de tratamiento.

Los 28 niños considerados controles sólo recibieron medidas de prevención ambiental orientada según los resultados del test cutáneo.

Toda la muestra recibió medicamentos a demanda en intercrisis y en las crisis. Los 62 niños fueron evaluados aplicando, a los padres o tutores, preguntas seleccionadas de los cuestionarios adaptados de calidad de vida en rinitis (RQLQ) y cuestionario de calidad de vida para asma (AQLQ) de Juniper, así como el consumo de medicamentos y frecuencia de las crisis. Se hizo una valoración subjetiva por parte de los padres o tutores y del médico del estado de salud del niño. Todas las variables se midieron antes del tratamiento a los 12 meses y a los 24 meses. Se evaluaron las posibles reacciones locales y sistémicas tanto a la prueba cutánea de Prick test como a la ITSL.

Para RQLQ y AQLQ, fueron seleccionadas, en ambos grupos, las variables numéricas continuas de calidad de vida en un rango de 1 a 7 según las preguntas elegidas de los cuestionarios. Para ambos cuestionarios, la calificación final de cada una de las áreas fue expresada como promedio aritmético de las preguntas correspondientes. La puntuación total del cuestionario fue evaluada como el promedio de todas las respuestas.

Se calculó la variable consumo de medicamentos en un rango de 0 al infinito, sumando los puntos de acuerdo con la cantidad y tipo de medicamentos ingeridos en los últimos 14 días. A cada medicamento se le asignó el valor de un punto, excepto los esteroides inhalados, en los que se fijó el valor de dos puntos y para los esteroides orales e inyectados se asignaron tres puntos. La frecuencia de las crisis de rinitis y asma se calculó en un rango de valores de 0 a 1, dividiendo el número de días con crisis entre 14 días analizados.

El cálculo de la valoración subjetiva por parte de los padres o tutores y del médico se hizo en una escala de -5 a 5, donde el -5 era el peor, el 0 igual y 5 mejor. Las preguntas a responder por los padres fueron: ¿Cómo valora su estado antes del inicio del tratamiento? Y, ¿cómo valora su estado actual con respecto al inicio del tratamiento? La pregunta a responder por el médico consistió en: ¿Cómo valora el estado actual del paciente con respecto al inicio del tratamiento? Se consideró inicio del tratamiento el día en que se informó a los padres el resultado del Prick test.

Se sumaron el número de pacientes según los puntos obtenidos en cada grupo y periodo evaluado. Se calculó el porcentaje de respuestas negativas, porcentaje de respuestas entre 0 y 2 puntos, entre 3 y 4 puntos y respuestas de 5 puntos.

Todas las variables se midieron en tiempo 0 y a los 12 y 24 meses de investigación. Se tomó el mejor valor expresado a los 12-24 meses. La seguridad se midió según eventos adversos locales y sistémicos, detectados en la muestra. Se calcularon las reacciones locales en el sitio de la inyección de la prueba (eritema, prurito, habones y nódulos mayores de 5 cm de diámetro). Se consideraron las reacciones ligeras (nódulo subcutáneo < 8 cm, habón < 5 cm, eritema < 10 cm y/o prurito) y moderada (nódulo subcutáneo > 8 cm, habón > 5 cm, eritema > 10 cm y/o prurito). Las reacciones locales de la inmunoterapia fueron prurito oral o lingual, edema, náuseas, epigastralgia.

Las reacciones sistémicas, se anotaron según la clasificación por Grado I, Grado II, Grado III y Grado IV. El cálculo de las reacciones sistémicas se hizo por separado en ambos grupos, siguiendo el método modificado por la edad descrito en el protocolo de trabajo: Grado I (urticaria localizada, rinitis o asma), reacción que aparece lentamente después de 30 minutos de administrar el tratamiento, el paciente la tolera y no requiere medica-

ción. Grado II (urticaria generalizada, rinitis o asma), de aparición lenta después de 15 minutos del tratamiento, requiere medicación. Grado III (angioedema, urticaria generalizada y/o asma), de aparición rápida antes de 15 minutos después de administrada la vacuna o el tratamiento, no cede rápidamente con la medicación indicada. Grado IV (shock anafiláctico, fundamentalmente bronco espasmo y colapso cardiovascular). Las reacciones locales y sistémicas calculadas en cada grupo se sumaron para hacer el análisis estadístico comparado.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para las variables demográficas se calcularon la mediana y la moda, se compararon las medias geométricas de los grupos mediante una prueba t de Student de muestras pareadas. Se aplicó la prueba χ^2 para relacionar las variables y valorar la diferencia entre porcentajes. La distribución de la muestra, según el tratamiento aplicado, se hizo por inferencia estadística bayesiana con un nivel $\alpha = 0.05$.

El procesamiento de los datos se realizó empleando las funciones estadísticas del programa SPSS 11. 5.1 para Windows.

RESULTADOS

La distribución por sexo en los casos fue de $n = 18$ masculinos y $n = 16$ en los femeninos. En los controles $n = 15$ masculinos y $n = 13$ femeninos. Hubo incremento de la puntuación de los cuestionarios de calidad de vida, significativo en los casos $p = 0.033$ nivel de confianza 95% (*Figura 1*). El consumo de medicamentos disminu-

yó en los casos y en los controles, con mayor descenso en los primeros $p = 0.003$ (*Figura 2*). La frecuencia de crisis de rinitis alérgica y asma disminuyó en la muestra, con más reducción en el grupo de ITSL ($p = 0.029$) (*Figura 3*). Para toda la muestra antes del tratamiento la puntuación de la valoración subjetiva fue negativa. Despues del tratamiento el 85% de los casos obtuvieron 5 puntos y el 15% entre 3 y 4 puntos. En los controles el 55% obtuvo 5 puntos, 10% entre 3 y 4 puntos y 5% entre 0 y 2 puntos ($p = 0.011$).

Con relación a la seguridad de la prueba de Prick test y a la ITSL, no hubo reacción adversa a la prueba cutánea. Se reportaron dos reacciones locales ligeras a ITSL que cedieron espontáneamente.

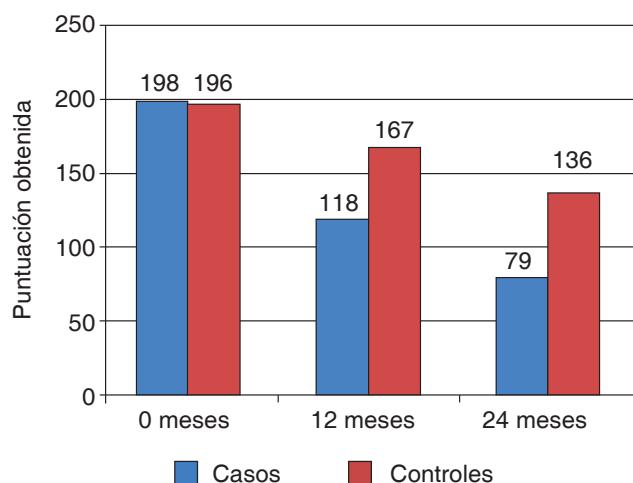


Figura 2. Distribución de la puntuación según el consumo de medicamentos ($p = 0.003$).

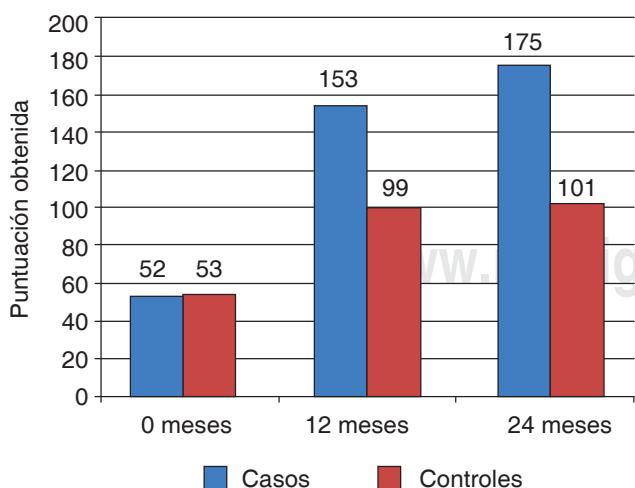


Figura 1. Puntuación de calidad de vida según los cuestionarios RQLQ y AQLQ en grupo de estudio y control. Nivel de confianza: 95.0% ($p = 0.033$).

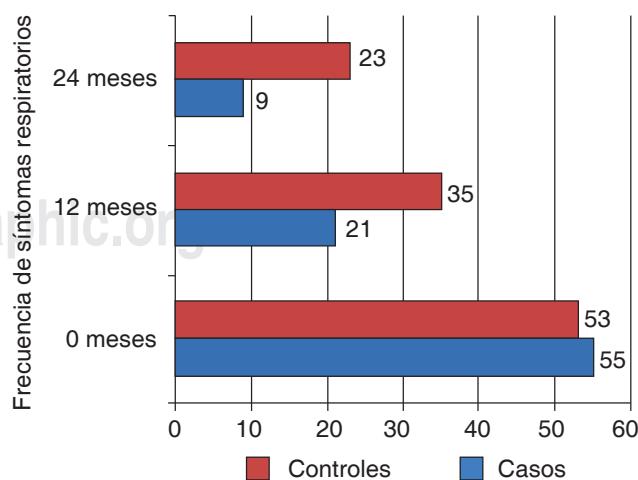


Figura 3. Frecuencia, en la muestra, de sintomatología respiratoria ($p = 0.029$).

DISCUSIÓN

La ITA en niños menores de dos años, a pesar de que es empleada por los alergólogos, no existen publicaciones que avalen su uso en edades tempranas de la vida. En Cuba, en los servicios de alergología se emplea la ITSL en niños muy pequeños, donde se ha visto mejoría en todas las variables desde los primeros meses de tratamiento. Sin embargo, sólo hay un estudio que aborda el tema, con algunas variables de eficacia y seguridad, en las edades de 2 a 5 años.¹⁶ En este estudio hay similitud con los resultados encontrados ahora.

Las preguntas adaptadas de los cuestionarios de calidad de vida RQLQ y AQLQ mostraron en el estudio, para el cuestionario de rinitis, disminución de síntomas como tupición nasal, estornudos, secreción nasal, prurito nasal, goteo postnasal, fatigado/cansado, picazón en los ojos; niño irritable, ansioso, impaciente, colérico y nervioso. Para el cuestionario de asma hubo modificación de síntomas por exponerse al humo del cigarrillo, malestar por la tos, síntomas por exponerse al polvo, dificultad para inhalar, despertarse por la mañana con síntomas de asma, respiración dificultosa o con esfuerzo, síntomas por la condición del tiempo o la contaminación del aire, despertarse por la noche a causa del asma, síntomas por exponerse a olores o perfumes fuertes, evitar olores o perfumes fuertes, el asma le ha impedido dormir bien y batallar para respirar. Ello provocó un incremento de la puntuación en el grupo que recibió inmunoterapia y en el grupo control, con valores significativos desde el punto de vista estadístico en relación al primero. No se encontraron referencias bibliográficas en Cuba de estudios que aborden calidad de vida con ácaros y placebo. Estudios realizados en niños de otros países con diferentes cuestionarios reflejan resultados similares con incremento del escore de puntos de calidad de vida.^{4,17}

Para el consumo de medicamentos hubo descenso en la puntuación, siendo mayor en el grupo de casos que en los controles, con diferencias significativas. En el estudio anterior realizado en Camagüey, aunque descendió el consumo en ambos grupos, las diferencias no fueron estadísticamente significativas.¹⁶ La comparación con estudios de otros países es similar en varios trabajos realizados en niños mayores de cuatro años.⁴⁻⁶ También los resultados fueron similares a un metaanálisis de asma y un estudio de rinitis.^{18,19}

Con relación a los síntomas de rinitis y asma descendió el escore de puntos en el grupo de casos con relación al grupo control. En la investigación anterior realizada en niños camagüeyanos los resultados fueron similares,¹⁶ lo que también concuerda con investigaciones que asocian la inmunoterapia con ácaros a síntomas, en niños, de rinitis y asma.^{4-13,19,20}

Los eventos adversos identificados en el estudio coinciden con los reportes nacionales,¹⁶ e internacio-

nales actuales en relación con la seguridad de la inmunoterapia sublingual con extractos de ácaros en rinitis alérgica y asma.^{5,13-20}

Con los resultados obtenidos en este estudio y las evidencias aportadas se concluye que la ITSC con vacunas BIOCEN de extractos de ácaros es eficaz y segura en la rinitis alérgica y en el asma bronquial en niños desde los 6 meses hasta los 24 meses de vida.

BIBLIOGRAFÍA

- Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. ARBOR Ciencia, Pensamiento y Cultura CLXXXIV 730. 2008; 349-352.
- Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos. Programa Regional de Bioética OPS/OMS. Disponible en: <http://www.bioetica.ops-oms.org/>
- Buenas prácticas clínicas: documento de las Américas. IV Conferencia Panamericana para la armonización de la reglamentación farmacéutica. República Dominicana. OPS, OMS. 2-4 Marzo 2005.
- Wen CJ, Zhu MF, Ren WM, Liu XY, Qian H. Clinical efficacy and safety of sublingual immunotherapy using standardized *Dermatophagoides farinae* extract for children with combined allergic rhinitis and asthma syndrome. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2011; 46 (5): 393-396.
- Li TY, Chen DH, Lin ZB, Xu R. Efficacy of sublingual immunotherapy with *Dermatophagoides farinae* drops in patients with allergic rhinitis. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2011; 46 (10): 859-862.
- Li P, Li Q, Huang Z, Chen W, Lu Y, Tian M. Efficacy and safety of house dust mite sublingual immunotherapy in monosensitized and polysensitized children with respiratory allergic diseases. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014; 4 (10): 796-801.
- Trebuchon F, Lhéritier-Barrand M, David M, Demoly P. Characteristics and management of sublingual allergen immunotherapy in children with allergic rhinitis and asthma induced by house dust mite allergens. *Clin Transl Allergy*. 2014; 4: 15.
- de Bot CM, Moed H, Berger MY, Röder E, Hop WC, de Groot H et al. Sublingual immunotherapy not effective in house dust mite-allergic children in primary care. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012; 23 (2): 150-158.
- Han DH, Choi YS, Lee JE, Kim DY, Kim JW, Lee CH et al. Clinical efficacy of sublingual immunotherapy in pediatric patients with allergic rhinitis sensitized to house dust mites: comparison to adult patients. *Acta Otolaryngol*. 2012; 132 (Suppl. 1): S88-93.
- Corzo JL, Carrillo T, Pedemonte C, Plaza-Martin AM, Martín-Hurtado S, Dige E et al. Tolerability during double-blind randomized phase I trials with the house dust mite allergy immunotherapy tablet in adults and children. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014; 24 (3): 154-161.
- Luo R, Liu W, Wang J, Chen Y, Sun C, Zhou L et al. Role of BAFF in pediatric patients with allergic rhinitis during sublingual immunotherapy. *Eur J Pediatr*. 2014; 173 (8): 1033-1040.
- Aydogan M, Eifan AO, Keles S, Akkoc T, Nursoy MA, Bahceciler NN et al. Sublingual immunotherapy in children with allergic rhinoconjunctivitis mono-sensitized to house-dust mites: a double-blind-placebo-controlled randomised trial. *Respir Med*. 2013; 107 (9): 1322-1329.
- Dalkan C, Galip N, Tekguc H, Cobanoglu N, Bahceciler N. High prevalence of allergy in North Cypriot children. *Paediatr Int Child Health*. 2014; 34 (1): 37-42.

14. Frati F, Cecchi L, Scala E, Ridolo E, Dell'Albani I, Makrì E et al. New product development with the innovative biomolecular sublingual immunotherapy formulations for the management of allergic rhinitis. *Biologics*. 2014; 8: 221-226.
15. Rodríguez SO, Labrada A, Célio R, Aboukhair F, Meli VR, Barata HJ et al. Comparación de la potencia de extractos alergénicos de ácaros en pacientes con asma y rinitis alérgica. *Vaccimonitor*. 2012; 21 (1): 25-29.
16. Rodríguez SO. Inmunoterapia sublingual en rinitis alérgica y asma en niños de dos a cinco años sensibilizados con ácaros. *Rev Alerg Mex*. 2008; 55 (2): 71-75.
17. Eifan AO, Calderon MA, Durham SR. Allergen immunotherapy for house dust mite: clinical efficacy and immunological mechanisms in allergic rhinitis and asthma. *Expert Opin Biol Ther*. 2013; 13 (11): 1543-1556.
18. Tao L, Shi B, Shi G, Wan H. Efficacy of sublingual immunotherapy for allergic asthma: retrospective meta-analysis of randomized, double-blind and placebo-controlled trials. *Clin Respir J*. 2014; 8 (2): 192-205.
19. Lin Z, Zhou L, Luo X, Xia W, Chen D, Xu R et al. Suppression of TIM-1 predicates clinical efficacy of sublingual immunotherapy for allergic rhinitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013; 77 (8): 1345-1349.
20. Calderon MA, Casale TB, Nelson HS, Demoly P. An evidence-based analysis of house dust mite allergen immunotherapy: a call for more rigorous clinical studies. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 132 (6): 1322-1336.

Dirección para correspondencia:
Olimpio Rodríguez Santos MD, MSc
Especialista de II Grado en Alergología.
Heredia, E/Bembeta y Lugareño,
Edificio D, Apartamento 2,
Reparto Boves, Camagüey, Cuba, 70100.
E-mail: olimpio49@gmail.com