

Metodología de bajo costo en recursos económicos para pruebas cutáneas e inmunoterapia de alergia

Olimpio Rodríguez Santos¹, María del Carmen Reyes Almaguer²

1. Especialista de 2do Grado en Alergología. Investigador Auxiliar. Profesor Asistente. Policlínico Universitario Docente de Previsora. Madame Curie 221 y calle 17. Camagüey, Cuba. olimpio49@gmail.com.
2. Diplomante en Alergología. Licenciada en Enfermería. Policlínico Universitario Docente de Previsora. Madame Curie 221 y calle 17, Camagüey, Cuba

Resumen

Introducción: La complejidad tecnológica para la producción de extractos, los métodos para diagnóstico y pautas de vacunas elevan el costo de los servicios de alergia.

Objetivo: Evaluar una metodología con productos industriales, para pruebas cutáneas e inmunoterapia de alergia, comparando eficacia, seguridad, costos y calidad de vida en rinitis alérgica y asma bronquial.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional analítico retrospectivo de casos y controles en el Policlínico de Previsora, Camagüey, Cuba, entre enero de 2012 y diciembre 2016. Del registro de pacientes correspondientes al Servicio de Alergología se obtuvo un universo de 672 individuos con Prick test positivo a aeroalérgenos. De entre ellos se seleccionó una muestra de 250 pacientes con asma y rinitis, sensibilizados a los ácaros domésticos. Se aplicaron a la muestra cuestionarios de calidad de vida, preguntas sobre consumo de medicamentos y frecuencia de crisis, valoración subjetiva del estado de salud y, de los costos antes y después del empleo de la metodología. Se evaluaron reacciones locales y sistémicas al Prick test y a la inmunoterapia. **Resultados:** Hubo incremento de la puntuación de calidad de vida. El consumo de medicamentos se redujo en los casos. La frecuencia de sintomatología respiratoria disminuyó. El 78% de respuestas calificó mejor. Se reportaron 5 reacciones sistémicas ligeras a inmunoterapia subcutánea. El costo del estudio se redujo en \$ 21873,06. **Conclusiones:** La metodología para pruebas cutáneas e inmunoterapia en rinitis alérgica y asma bronquial, mejora la calidad de vida, muestra eficacia, seguridad y reduce los costos.

Palabras clave: prick test; inmunoterapia sublingual; asma; rinitis; costos; calidad de vida.

Introducción

El costo mundial de las pruebas cutáneas y de la inmunoterapia en los servicios de Alergología es de los más caros para las familias y los sistemas de salud pública.¹⁻³ Esto ha llevado a considerar una evaluación sistemática de los precios, para la inmunoterapia por vía sublingual¹, comparando también las diferentes vías y su efecto sobre la calidad de vida.²

En Cuba, se ha informado que a pesar de que los servicios de salud son gratuitos cuestan. El costo por paciente de los análisis de alergia es de \$65,10.⁴ Debería ser una preocupación constante reducir los costos y dedicar esos recursos a incrementar y hacer más eficientes los servicios; fundamentando el trabajo en medir eficacia y seguridad, así como la calidad de vida con cada uno de los productos.⁵⁻⁷

Para medir estos indicadores, en la investigación se emplearon los extractos liofilizados desarrollados en el Centro Nacional de Biopreparados (Biocen) de Cuba, los que documentan seguridad y eficacia en su aplicación clínica, ya que el proceso de investigación-desarrollo fue conducido bajo un sistema de aseguramiento de la calidad certificado según las normas ISO-9001, con Registro Sanitario para los ácaros *Dermatophagoides pteronysinus*, *Dermatophagoides siboney* y *Blomia tropicalis* y licencia de producción otorgados por el Centro Estatal de Control de Medicamentos (CECMED).⁸⁻¹⁰

El Registro Sanitario significa la autorización de la comercialización del producto con garantías plenas de su calidad, eficacia y seguridad para el paciente, sustentadas en evidencias documentales.¹¹⁻¹³

Para la elaboración de estos productos de calidad y entre las soluciones de mayor impacto científico-técnico se encuentra el desarrollo de inmuno ensayos con el empleo de anticuerpos IgE específicos. La obtención, por primera vez de anticuerpos monoclonales contra alérgenos de esos ácaros, significa un aporte científico de relevancia internacional. Sin embargo, el mayor aporte fue la disponibilidad creada de productos nacionales para el diagnóstico de enfermedades alérgicas.¹⁴⁻¹⁶

Con estos productos se han realizado diferentes estudios que abarcan una amplia cobertura de edades y que comprenden aspectos tales como las pruebas de punción con extractos de ácaros de diferente procedencia¹⁷, la sensibilidad y especificidad del Prick test en pacientes con y sin asma bronquial extrínseca con extractos de ácaros¹⁸, los beneficios y riesgos de la inmunoterapia subcutánea con extractos de ácaros en rinocunjuntivitis alérgica y asma bronquial¹⁹, la eficacia y seguridad de la inmunoterapia sublingual en niños hasta 5 años de edad con rinitis y asma bronquial sensibilizados a los ácaros domésticos²⁰⁻²², entre otras.^{23,24}

Para lograr resultados que permitan la inclusión de grupos de riesgo como lactantes y asmáticos severos ha sido necesario desarrollar pautas que permitan mantener niveles adecuados de sensibilidad y especificidad de las pruebas^{9,12,13}, así como resultados apropiados de eficacia y seguridad.¹⁹⁻²² Esto ha sido reforzado por investigaciones donde se compara la potencia relativa de extractos de diferente procedencia y similar calidad.^{8,10,11}

A partir de estas evidencias, Rodríguez,^{23,24} elaboró una metodología de trabajo, si bien en la misma no se han comparado los costos antes y después de su aplicación. De acuerdo con ello, el objetivo de esta investigación es precisamente valorar la eficacia y seguridad de la inmunoterapia de alergia (ITA) y comparar los costos en recursos económicos para prueba de Prick e ITA en el Servicio de Alergia del Policlínico de Previsora, en Camagüey, Cuba.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional analítico retrospectivo de casos y controles en rinitis alérgica y asma bronquial diagnosticados por los médicos del equipo básico de salud (EBS), del grupo básico de trabajo (GBT) y confirmado por el especialista en Alergología del Policlínico de Previsora, Camagüey, Cuba, entre enero de 2012 y diciembre 2016.

Del registro de pacientes correspondientes al Servicio de Alergología se obtuvo el universo de estudio de 672 individuos, derivados por diferentes enfermedades con Prick test positivo a aeroalérgenos.

De entre ellos se seleccionó una muestra de 250 pacientes con asma y rinitis, sensibilizados a los ácaros domésticos, de edades comprendidas entre 6 meses, hasta 70 años cumplidos.

Para realizar el Prick test se utilizaron los extractos: Dermatophagoides pteronysinus (Dp), Dermatophagoides siboney (Ds) y Blomia tropicalis (Bt), presentados en bulbos liofilizados de 100 000 UB/mL y una solución diluyente de 5 mL.

Estos extractos tienen un costo por frasco de \$243,05. El liofilizado reconstituido en 5 mL del diluyente, como recomienda el fabricante, da 20 000 UB/mL. Con este contenido se hacen aproximadamente 80 pruebas. Con la nueva metodología se hacen 160 pruebas.

Toda la muestra estaba sensibilizada (Prick test positivo) a uno o más de los ácaros Dp, Ds y Bt, y muchos de ellos también tenían ITA con ácaros por más de dos años. Los casos se obtuvieron por muestreo fortuito, es decir se reclutaron todos los pacientes con asma y rinitis que recibieron ITA (n=128) y los controles aquellos que no tenían ITA(n=122).

La distribución por sexo en los casos fue de n=60 masculinos y n=68 en los femeninos. En los controles n= 63 masculinos y n= 59 femeninos. La edad en la muestra fue de 107 menores de 15 años y 143 por encima de esta edad.

Metodología

El Prick test se realizó con 10 000 UB/mL. Para ello, se extrajeron 2,5 mL del frasco de 20 000 UB/mL y se agregaron 2,5 mL del diluyente ($2,5 \times 20\,000 / 5 = 10\,000$ UB/mL). La prueba se realizó con lancetas de 1 mm de punta utilizando los tres ácaros a 10 000 UB/mL, control positivo de Clorhidrato de Histamina a 10 mg/mL y negativo del diluyente. La prueba fue positiva cuando el habón al alérgeno fue ≥ 3 mm, el control positivo de histamina ≥ 3 mm y el control negativo ≤ 3 mm. (8-13, 17-24)

Para las diluciones de la ITSL, del frasco de 20 000 UB/mL se extraen 1,2 mL+5 mL del diluyente = 4 000 UB/mL, de 4 000 extraer 1,2 mL+5 ml del diluyente = 800 UB/mL, y de 800 extraer 1,2 mL+ 5 ml del diluyente =160 UB/mL.

La ITSL se aplicó a los niños de 5 años o menores de esta edad y la ITSC a los mayores de 5 años y a los adultos.

Para la ITSC las diluciones de 2000 UB/mL, 200 UB/mL y 20 UB/ml se hacen como diluciones decimales tomando 0,6 mL del frasco de 20 000UB/mL, 0,6 mL de 2 000 UB/mL y 0,6 mL de 200UB/mL, respectivamente, según método del fabricante.

Para obtener 4 000 UB/mL se toma 1,2 mL del frasco de 20 000 UB/mL y se agrega un frasco de 5 mL de diluyente y para 6 000 UB/mL se toman 1,8 mL de 20 000 UB/mL + 5 mL del diluyente.

A los adultos se les aplicaron Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) y Rhinitis Quality of life Questionnaire (RQLQ) de Juniper²⁵, que están validados para medir calidad de vida.

Se aplicaron cuestionarios de calidad de vida modificados en rinitis (RQLQm) y asma (AQLQm) para los niños. Los criterios para seleccionar las preguntas en los cuestionarios de calidad de vida modificados fueron los de incluir aquellas que pudieran ser respondidas por los padres del niño o niña según su observación de la enfermedad. También se incluyeron preguntas sobre consumo de medicamentos y frecuencia de crisis.⁵⁻⁷

Se hizo valoración subjetiva a familiares pacientes y médico del estado de salud antes y después del tratamiento. Se evaluaron las reacciones locales y sistémicas al Prick y a la ITA. Los esquemas de ITA empleados fueron de inmunoterapia sublingual (ITSL) de preferencia para los niños menores de 5 años representados en la tabla 1.

Tabla, 1. Esquema ITSL Servicio de Alergia de Previsora				
Semanas	Frasco	Dilución (UB/mL)	Volumen (gotas 0.1 mL)	Dosis (UB)
1 a 4	1	160	2 gotas diarias	16
5 a 8	2	800	2 gotas diarias	80
9 a 12	3	4 000	2 gotas diarias	400
13 a18	4	10 000	2 gotas diarias	1 000
Más de 19	4	10 000	2 Gotas 3 veces X semana	1 000

Fuente: Servicio de Alergia. Policlínico de Previsora, Camagüey.

La inmunoterapia subcutánea (ITSC) fue empleada en los niños mayores de 5 años y en los adultos según el esquema presentado en la tabla, 2.

Tabla, 2 Esquema de ITSC del Servicio de Alergia Previsora Camagüey				
Semana	Frasco	Dilución UB/mL	Volumen (mL)	Dosis (UB)
1-5	1	20	0.1,0.2,0.3,0.4,0.5	2,4,6,8,10
6-11	2	200	0.2,0.2,0.3,0.4,0.5,0.5	40,40,60,80,100,100
12-18	3	2000	0.3,0.3,0.3,0.4,0.5,0.5,0.5	600,600,600,800,1000,1000,1000
19-26	4	4000	0.4, 0.4, 0.4, 0.4, 0.5, 0.5, 0.5, 0.5	1600,1600,1600,1600,2000,2000,2000,2000
Cada 15 días	4 (Mto)	4000-6000	0.5	2000-3000

Fuente: Servicio de Alergia. Policlínico de Previsora, Camagüey.

Los niños y adultos considerados controles recibieron medidas de prevención ambiental orientada según resultados del test cutáneo. Recibieron además el tratamiento de sostén indicado por el EBS y el Pediatra consistente en antihistamínicos de primera generación y Ketotifeno, tratamiento que también recibieron los casos.

Para ambos grupos se analizaron otros medicamentos que se indican en los servicios de urgencia como aerosoles y esteroides que se administran por vía oral o parenteral.

En el momento de analizar el resultado del Prick test con los padres y pacientes, se orientó para el grupo de ITA reducir al mínimo posible los medicamentos sobre la base del efecto de este tratamiento y de las medidas de prevención ambiental identificadas por el Prick. Se evaluaron además las posibles reacciones locales y sistémicas al Prick test y a la ITSL.

Se calcularon los costos de la metodología de ITA y se sumó al costo del Prick test con las diluciones empleadas. En ambos casos se compararon antes y después de su empleo.

Para los cuestionarios RQLQm y AQLQm se midieron los aspectos que los padres consideraran que afectan la vida diaria del niño. En ambos cuestionarios se valoraron, según la percepción de la madre y/o el padre indicadores de las tres dimensiones generales de calidad de vida (física, psicológica y social).

En el cuestionario RQLQm para la dimensión física, se calcularon los síntomas que produce la rinitis, para la dimensión psicológica las veces que en la última semana las reacciones emocional provocaron contrariedad a los padres.

El cuestionario AQLQm midió las dimensiones física, psicológica y social mediante preguntas que abarcaron cuatro áreas o dominios: limitación de la actividad, síntomas, función emocional y estímulos ambientales. En toda la muestras se midieron desde la apreciación de los padres como se hizo con RQLQm.

Los resultados de RQLQ y AQLQ para niños y adultos se analizaron juntos obteniéndose la calificación final de ambos. Para los dos 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 a la cantidad y tipo de medicamentos ingeridos en los últimos 14 días. A cada medicamento se le asignó el valor de 1 punto, excepto los esteroides inhalados que se fijó el valor de 2 puntos. Para los esteroides orales e inyectados se asignaron 3 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 y del médico se hizo en una escala de -5 a 5 donde el -5 era el peor, el 0 igual y 5 mejor.

Se consideró inicio del tratamiento el día en que se informó a los padres el resultado del Prick test, día en que comenzó el control ambiental y/o la ITA

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. Se calcularon las reacciones locales de la vía sublingual: prurito oral o lingual, edema, náuseas, epigastralgia y de la vía subcutánea se midieron: habón, nódulo y eritema.

Las reacciones sistémicas, se anotaron según la clasificación por Grado I, Grado II, Grado III y Grado IV.

El Grado I (urticaria localizada, rinitis o asma) representa la reacción que aparece lentamente después de 30 min de administrar ITA. El paciente la tolera y no requiere medicación.

El Grado II (urticaria generalizada, rinitis o asma), es de aparición lenta después de 15 min del tratamiento, requiere medicación.

El Grado III (angioedema, urticaria generalizada y/o asma), es de aparición rápida antes de 15 min después de administrada la vacuna. No cede rápidamente con la medicación indicada.

El Grado IV representa el shock anafiláctico, fundamentalmente bronco espasmo y colapso cardiovascular.

Las reacciones locales y sistémicas calculadas se sumaron para hacer el análisis estadístico de seguridad al igual que en las variables de eficacia.

El costo para el Prick test se calculó a partir de todo el universo. Para la ITA solo en los casos.

Análisis estadístico

Se aplicó la prueba chi cuadrado para relacionar las variables y valorar la diferencia entre porcentajes. La distribución de la muestra, según 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. Estos se presentan en gráficos.

Resultados

Hubo incremento, desde los 12 meses de ITA, de la puntuación de los cuestionarios de calidad de vida, significativo en los casos $p=0,046$ con un nivel de confianza 95% (Gráfico 1).

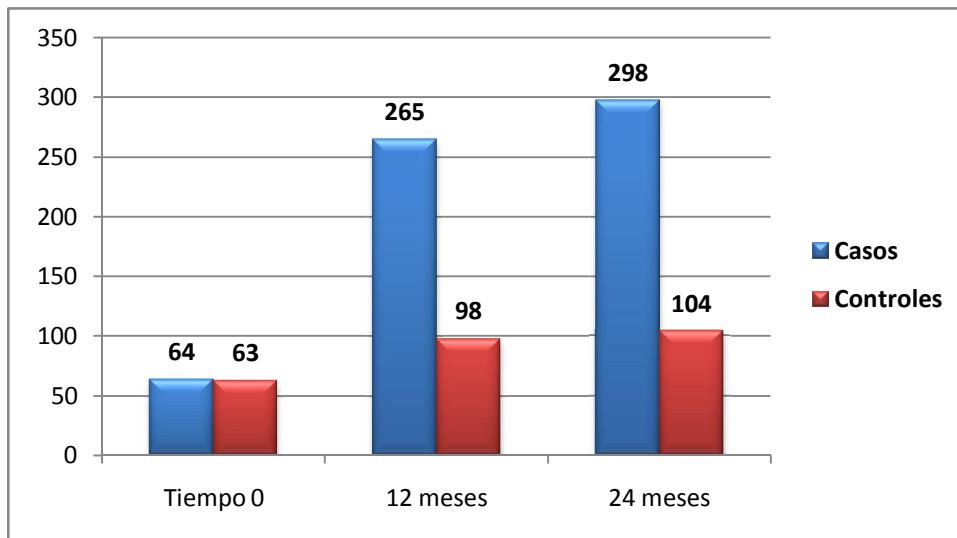


Gráfico 1. Puntuación de calidad de vida según cuestionarios RQLQ y AQLQ en grupo de estudio y control. Nivel de confianza: 95,0%, (p =0,046).

El consumo de medicamentos disminuyó en los casos y en los controles, con mayor descenso en los primeros p = 0,008 (Gráfico 2).

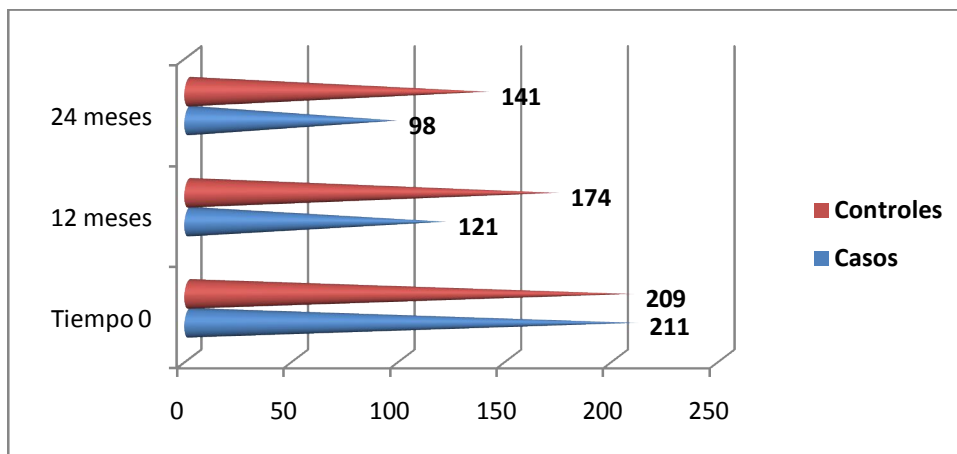


Gráfico 2. Distribución de la puntuación según consumo de medicamentos (p = 0,008).

La frecuencia de crisis de rinitis alérgica y asma disminuyó en la muestra, con más reducción en el grupo de ITA (p= 0,031) (Gráfico 3).

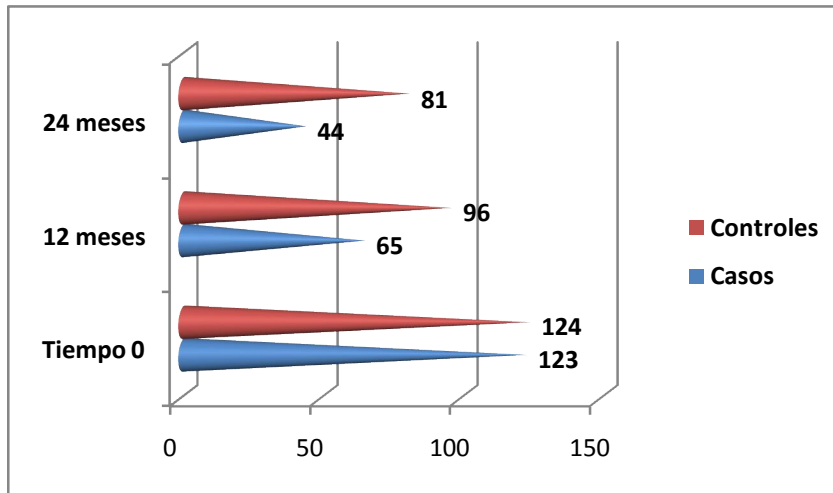


Gráfico 3. Frecuencia, en la muestra, de sintomatología respiratoria (p = 0,031).

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 taponamiento nasal, estornudos, secreción nasal, prurito nasal, goteo postnasal, fatigado/cansado, picazón en los ojos; irritable, ansioso, impaciente, colérico y nervioso. Para el cuestionario de asma hubo disminución de la tos, modificación de síntomas por exponerse al polvo, dificultad para inhalar, despertarse por la mañana con síntomas de asma, síntomas por la condición del tiempo o la contaminación del aire, despertarse por la noche a causa del asma, disminución de síntomas por exponerse a olores o perfumes fuertes, disminución en síntomas de asma que le ha impedido dormir bien y enbatallar para respirar.

El cálculo de la valoración subjetiva por parte de los padres y del médico mostró que a los 12 y 24 meses, en las escalas, no hubo respuestas de peor o igual. El 78% de ellas fue de mejor (p = 0,043).

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 5 reacciones sistémicas ligeras a inmunoterapia subcutánea. El costo del estudio se redujo en \$ 21873,06.

Discusión

Con este estudio se esclarecen algunos aspectos sobre las edades en que se puede hacer Prick test, aplicar inmunoterapia y valorar costos cuando se trabaja con extractos estandarizados y pautas que sin afectar la eficacia reduzcan posibles riesgos.¹⁴⁻¹⁶ El

tema edad ha sido muy discutido y recientemente se han publicado en dos revistas evidencias de su beneficio y seguridad en niños de 6 a 24 meses de vida.^{20,21} Rodríguez²², ha demostrado la eficacia y seguridad de la ITSL con ácaros en niños de 2 a 5 años; mientras que Pitsios et al²⁶ en un artículo de posición de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI) modifica en los niños de edad preescolar (> 2- 5 años) la contraindicación absoluta a contraindicación relativa para la ITA.

De esta manera se va extendiendo la evidencia en Cuba de la utilidad de este tratamiento en edades tempranas de la vida, como lo muestran las investigaciones de Rodríguez y Reyes^{21,22}, Celio et al¹⁰, Abou et al^{11,12}, Martín et al¹⁸, coincidiendo con estudios realizados fuera del país^{15,16,26}, que aunque no son prototipos de lactantes y preescolares, coinciden en la importancia de evaluar la eficacia y seguridad del mismo, utilizando los cuestionarios de calidad de vida.²⁵

Estudios realizados en niños de otros países con diferentes cuestionarios reflejan resultados similares con incremento del score de puntos de calidad de vida aunque las edades son mayores.²⁷⁻²⁹

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 un estudio anterior realizado en Camagüey, aunque descendió el consumo de medicamentos en ambos grupos, las diferencias no fueron estadísticamente significativas.²² Sin embargo en la misma edad los resultados fueron similares en niños cubanos.^{23,24} La comparación con estudios de otros países es similar en varios trabajos realizados en niños mayores de 4 años.²⁷⁻²⁹

Con relación a los síntomas de rinitis y asma descendió el score de puntos en el grupo de casos con relación al grupo control. En las investigaciones anteriores realizadas en niños camagüeyanos los resultados fueron similares.^{8,13} Lo que también concuerda con investigaciones que asocian la inmunoterapia con ácaros a síntomas de rinitis y asma y demuestran que este tratamiento modifica el sistema inmunitario de estos pacientes logrando tolerancia al contacto con los alérgenos.³⁰⁻³³

En relación con la valoración subjetiva por parte de los padres y del médico hubo coincidencia con estudios locales^{20,21} e internacionales.^{26,32} No se encontraron investigaciones, nacionales y extranjeras, con divergencias en la variable.

Los eventos adversos identificados en el estudio coinciden con los reportes nacionales,¹¹⁻¹³ e internacionales actuales en relación a la seguridad de la inmunoterapia sublingual con extractos de ácaros en rinitis alérgica y asma.²⁶⁻²⁹

Por otro lado, 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,¹⁻³ a lo que se añade que hasta el momento resulta difícil controlar el ambiente del hogar para reducir la exposición temprana a esos alérgenos.

Es por ello que resulta necesario contar con una alternativa de tratamiento consistente en desarrollar desde los primeros años de vida, la tolerancia a los alérgenos con una vacuna apropiada a la edad. Vacuna que además de ser eficaz y segura, tenga costos accesibles a todos.

Con el propósito de encontrar la vacuna adecuada se ha desarrollado la producción industrial de extractos alergénicos y la estandarización en unidades biológicas. En Biocen se avanza en ello y, aunque los datos reportados de costo⁴ podrían estar subvalorados dada la complejidad de la tecnología que se emplea en la producción de los extractos para los test cutáneos y para la inmunoterapia, un esquema adecuado aplicable en los servicios de alergia, puede ser la solución para lograr su reducción.

Conclusiones

- Las evidencias aportadas, muestran que la metodología para pruebas cutáneas e inmunoterapia reduce los costos en rinitis alérgica y asma bronquial, mejorando la calidad de vida de los pacientes con eficacia y seguridad en el empleo de la ITA.

Referencias bibliográficas

1. Cox LS. Sublingual Immunotherapy for Allergic Rhinitis: 2-Year Treatment Sufficient for Long-term Benefit? JAMA. 2017; 317(6):1-3.
2. Romborg S, Johnsen CR, Theilgaard S, Winther A, Hahn Pedersen J, Andreasen JN, Olsen J. Cost-minimization analysis of sublingual immunotherapy versus

subcutaneous immunotherapy for house dust mite respiratory allergic disease in Denmark. *Journal of Medical Economics* 2016; 19 (8):35-42.

3. Incorvaia C, Berto P, Ariano R, Elia R, Frati F. Cost Effectiveness of Allergen Immunotherapy. *J Aller Ther* 2012; S7: 6.
4. López S. Gratuita pero cuesta: Sección economía. *Periódico Trabajadores* 2017 Enero 30 A1 (col. 2).
5. Juniper EF, Svensson K, Mork AC, Stahl E. Modification of the asthma quality of life questionnaire (standardised) for patients 12 years and older. *Health Qual Life Outcomes* 2005; 3:58
6. Chen H, Cisternas MG, Katz PP, Omachi TA, Trupin L, Yelin EH et al. Evaluating quality of life in patients with asthma and rhinitis: English adaptation of the rhinasthma questionnaire. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 106(2): 110-8.
7. Nascimento Silva MG, Naspitz, C, Solé D. Evaluation of quality of life in children and teenagers with allergic rhinitis: adaptation and validation of the Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ). *Allergol Immunopathol* 2001; 29(4): 111-8.
8. Rodríguez O, Labrada A, Célio R, Abou Khair F, Meli VR, Barata HJ et al. Comparación de la potencia de extractos alérgicos de ácaros en pacientes con asma y rinitis alérgica. *VacciMonitor* 2012; 21(1):25-9.
9. Rodríguez Santos O, Tinoco Morán I. Eficacia diagnóstica del Prick test con ácaros en pacientes asmáticos de las ciudades de Machala y Camagüey. *Rev. Med. FCM-UCSG* 2013; 16 (3): 177-82.
10. Celio Murillo R, Rodríguez Santos O, Abou Khair F, Meli VR, Barata HJ, Labrada Rosado A et al. Relative potency of allergenic extracts from mites in patients with asthma and allergic rhinitis. *Rev Alergia Mex* 2011; 58(4):200-4.
11. Abou Khair F, Rodríguez Santos O, Labrada Rosado A, Celio Murillo R, Meli VR, Barata HJ. Potencia relativa de extractos alérgicos de diferente procedencia en pacientes con asma y rinitis alérgica. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas* 2014; 19 (3): 81-5.
12. Abou Khair F, Rodríguez Santos O, Labrada Rosado A. Prueba cutánea de Prick Test con extractos estandarizados de ácaros de diferente procedencia, en niños con asma y rinitis alérgica. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas* 2014; 19 (3): 77-80.

13. Rodríguez Santos O, Celio Murillo R. Prueba de Prick test con Dermatophagoides pteronyssinus en alergia respiratoria Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas 2014; 18 (3): 86-9.
14. Ferrándiz R, Casas R, Dreborg S, Einarsson R, Bonachea I, Chapman M. Characterisation of allergenic components from house dust mite Dermatophagoides siboney. Purification of Der s 1 and Der s 2 allergens. Clin Exp Allergy 1995;25: 929-34.
15. Sewer K, Uyema K, Labrada M, González M, Coca MA. Monoclonal Antibodies against Der s 1, a Major Allergen of Dermatophagoides siboney. Int Arch Allergy Immunol 2000;123:242-8.
16. Ferrándiz R, Casas R, Dreborg S. Sensitization to Dermatophagoides siboney, Blomia tropicalis, and other domestic mites in asthmatic patients. Allergy 1996; 51: 501-5.
17. Rodríguez Santos O, Abou Khair F, Tinoco Moran I, Celio Murillo R, Meli VR, Barata HJ et al. Pruebas cutáneas de punción con extractos de ácaros de diferente procedencia. Rev Alerg Mex 2010; 57(6):196-201.
18. Martín Laurrabaquio AM, Celio Murillo R, Rodríguez Santos O, Cruz Suárez MA. Sensibilidad y especificidad del Prick test en pacientes con y sin asma bronquial extrínseca, con extractos de ácaros en instituciones de México y Cuba. Medicina Salud y Sociedad 2014; 4 (3): 344-57.
19. Rodríguez Santos O, Celio Murillo R, Laurrabaquio Miranda AM. Beneficios y riesgos de la inmunoterapia subcutánea con extractos de ácaros en rinoconjuntivitis alérgica y en asma bronquial. VacciMonitor 2014;23(3):124-32.
20. Rodríguez Santos O, Reyes Almaguer MC. Eficacia y seguridad de la inmunoterapia sublingual en niños de 6 a 24 meses de edad con rinitis y asma bronquial sensibilizados a los ácaros domésticos. VacciMonitor 2015;24(2):86-92.
21. Rodríguez Santos O, Reyes Almaguer MC. Eficacia y seguridad de la inmunoterapia sublingual en niños menores de dos años con rinitis y asma bronquial sensibilizados a los ácaros domésticos, Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas 2015; 24 (1):12-7.
22. 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):71-5.

23. Rodríguez SO. Diagnóstico y tratamiento de enfermedades alérgicas. Manejo flexible en la consulta. Madrid: Académica Española; 2015. p. 56-69.
24. Rodríguez SO. Inmunoterapia de las enfermedades alérgicas. Manual para consultorios. Madrid: Académica; 2016. p. 180, 226.
25. Juniper E. Cuestionario sobre calidad de vida para pacientes con Asma: versión con lista uniforme de actividades (AQLQ(S)) [Internet]. [Oslo]: QOL Technologies Ltd; 2016 [citado 2015 Mar 22]. Disponible en: <http://www.qoltech.co.uk>.
26. Pitsios C, Demoly P, Bilo MB, Gerth van Wijk R, Pfaar O, Sturm GJ et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy* 2015; 70: 897. 909.
27. 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.
28. 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.
29. 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):154-61.
30. 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):1033-40.
31. 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):1322-9.
32. 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.

33. 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):1345-9.