

Estudio comparativo de los resultados de la inmunoterapia específica en asmáticos de la zona tropical y la zona templada

Drs. Armando Pérez Lozano, Antonieta Puigbó de Pérez Lozano

Instituto Nacional de Puericultura, Caracas

RESUMEN

El presente trabajo analiza los factores ambientales atmosféricos tales como alta humedad relativa, alta temperatura y pluviosidad y los aeroalergenos propios de la flora y fauna de la zona intertropical capaces de inducir hipersensibilidad y asma en personas susceptibles. Se describen los cambios inmunológicos observados durante la inmunoterapia y los probables mecanismos de acción. Se presentan las características especiales que reviste la inmunoterapia en el trópico. Se han estudiado 393 pacientes provenientes de las áreas marginales de Caracas (Urbanización 23 de Enero). Se les aplicó inmunoterapia con los alergenios apropiados y se obtuvo la desaparición de los síntomas y signos en el 82,8% de los casos. Los resultados obtenidos a corto y largo plazo se comparan con los obtenidos en la zona templada.

Palabras clave: Asma. Inmunoterapia. Trópico.

SUMMARY

The present study compares the results of immunotherapy to aeroallergens indigenous to a tropical country, Venezuela, with results obtained in temperate countries. The climatic factors of the tropics, such as high temperatures, high relative humidity and heavy rainfall result in a local flora and fauna which produce characteristic aeroallergens capable of inducing hypersensitization and consequently, bronchial asthma. This study reports the results of hyposensitization therapy in 393 asthmatic patients. After 2 years of treatment 82.8% of the patients were free of asthmatic symptoms. Long term monthly follow-up examinations showed that only 10% had relapsed. The results obtained in the present study did not differ greatly from those obtained in temperate climates.

Key words: Tropics. Asthma. Immunotherapy.

INTRODUCCIÓN

Alexander Von Pirquet, en 1907, concibió el fenómeno biológico de la alergia (del griego *allos* otros y *ergon* trabajo) como una manera distinta de reaccionar del organismo, al observar que la piel de niños que habían sufrido una primoinfección tuberculosa reaccionaban positivamente a la inyección de la tuberculina bruta preparada por Koch. La reacción alérgica está íntimamente relacionada ecológicamente con los factores atmosféricos que determinan el clima y que afectan los suelos (litósfera), con la producción de una fauna y una flora propias a cada región y sus alergenios asociados, capaces de sensibilizar al paciente asmático. Otros factores inespecíficos, como el ejercicio, los virus respiratorios, los gases y humos irritantes, el estrés y la contaminación ambiental, pueden actuar como agravantes.

La franja del globo terráqueo comprendida entre el Trópico de Cáncer, que corresponde a la latitud de Ciudad de México y el Trópico de Capricornio, que corresponde con la de Sao Paulo, constituye la llamada zona intertropical. En esta zona, las poblaciones situadas entre 0 y 800 metros sobre el nivel del mar están expuestas a temperaturas que oscilan entre 22 y 28 grados centígrados, con una humedad relativa del aire por encima del 50% y precipitaciones pluviales que exceden los 500 mm anuales. Estos factores contribuyen a crear el clima tropical que se caracteriza por la inexistencia de las variaciones estacionales propias de las zonas templadas, que se encuentran entre los trópicos y los círculos polares. En consecuencia, los alergenios generados por la flora y la fauna de la zona intertropical son propios de ella y diferentes de los de la zona templada.

Como factores determinantes se consideran, en orden descendiente de importancia: los ácaros del género *Dermatophagoides*, que viven en el polvo doméstico, las esporas de los hongos saprofitos de la atmósfera, las emanaciones provenientes de los insectos, la caspa de los animales domésticos y finalmente el polen de las plantas anemófilas (yerbas y malezas), contrariamente a lo que ocurre en los países de la zona templada donde los polenes ocupan el primer lugar.

La sustitución de la inmunoterapia como tratamiento básico por la farmacoterapia ha conducido a un aumento de la morbilidad y de la mortalidad entre los asmáticos. La farmacoterapia no cura la enfermedad y no evita la destrucción progresiva e irreversible de las vías respiratorias bajas, porque los corticoesteroides inhalados, que son el mejor tratamiento farmacoterápico del asma bronquial, en la actualidad no alcanzan estas zonas, llegando su acción hasta vías respiratorias centrales solamente. Por lo tanto, las vías respiratorias periféricas permanecen desprotegidas contra la bronquitis crónica eosinofílica descamativa, que deja al descubierto las terminaciones nerviosas de la submucosa y provocan una hiperreactividad bronquial inespecífica.

El presente trabajo analiza los resultados obtenidos en 393 pacientes asmáticos tratados mediante la inmunoterapia específica y se comparan estos resultados con los obtenidos por otros investigadores de la zona templada.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 393 individuos distribuidos por décadas en 6 grupos de edad como se observa en el Cuadro 1. No se incluyeron pacientes de edad inferior al año por la inmadurez de su aparato inmunológico. Los pacientes fueron tratados con extractos acuosos de antígenos, por la vía subcutánea, al comienzo a concentraciones muy bajas, al 1:100 000, que se incrementan en forma progresiva: a 1:50 000, 1:25 000, 1:10 000, hasta llegar a la concentración máxima de 1:5 000.

En cuanto a la posología, se comienza con volúmenes de 0,20 ml que se incrementan hasta 1,00 ml, de acuerdo al siguiente esquema de tratamiento:

del mes 1 hasta el mes 3, una dosis interdiaria,
del mes 4 hasta el mes 6, una dosis bisemanal,

del mes 7 hasta el mes 9, una dosis semanal
del mes 10 hasta el año una dosis cada 10 días,
a partir del año una dosis cada 15 días,
después del año y medio una dosis mensual,
a los dos años se suspende el tratamiento.

La dosis inicial es de 0,20 ml y se aumenta en esta cantidad cada semana hasta alcanzar 1,00 ml a la 5ª semana de tratamiento, cuando la dosis llega a 1 ml que es lo máximo que contiene una jeringa de tuberculina; se continúa con esta dosis hasta que se acabe el frasco. Cada vez que se comienza una concentración más fuerte se empieza la nueva concentración con 0,20 ml para evitar una reacción sistémica. Se comienza con una concentración de 1:100 000 y se incrementa ésta cada vez que se acaba el frasco que contiene 10 ml de la solución, de acuerdo a la tolerancia y mejoría observada en el paciente. Se continúa con la concentración máxima tolerada por el paciente. En el primer semestre del segundo año de tratamiento, se aplica una dosis cada 15 días, y en el segundo semestre, una vez al mes. En resumen, a medida que transcurre el tiempo de tratamiento y el paciente mejora, las dosis se van distanciando hasta completar los 2 años de tratamiento. Cada frasco de extracto acuoso del antígeno tiene un volumen de 10 ml. Las inyecciones se aplican con una inyectora para tuberculina de 1 ml, graduada en fracciones de 1/100 ml.

En este grupo no se incluyó un grupo de control por razones bioéticas, porque no disponíamos de las seguridades necesarias para tratar las emergencias que pueden surgir con el uso de un placebo. Los resultados fueron analizados estadísticamente por el método chi cuadrado (X^2) ajustado mediante la corrección de Yates para la continuidad (1,2).

RESULTADOS

Los resultados de tratamiento se resumen en el Cuadro 1. Se consideró que el tratamiento produjo un resultado positivo a corto plazo, cuando después de 6 meses de inmunoterapia, el paciente no necesitaba tratamiento farmacológico para mantenerse libre de síntomas y signos de asma. Los casos que tuvieron que continuar la farmacoterapia para mantenerse libre de síntomas y signos de asma los consideramos como un resultado negativo.

ESTUDIO COMPARATIVO

Resultados a largo plazo. Gracias a la labor educativa realizada con los padres de los niños (Cuadro 1) y al excelente resultado positivo obtenido en un 82,8%, se logró que después de suspendido el tratamiento por curación, después de 2 años de inmunoterapia en 42 varones y 39 hembras, que éstos continuaron su asistencia al control una vez al mes para seguir su evolución. Observamos los resultados siguientes después de un tiempo de suspensión del tratamiento, variable entre 8 meses y 8 años, se obtuvo una remisión de síntomas variable entre 2 meses y 5 años. Existen en la literatura excelentes observaciones, como las del grupo de Johnstone (3,4) del Departamento de Salud de Estados Unidos de Norteamérica, con observaciones durante períodos variables entre 4 y 14 años de tratamiento con resultados positivos que varían entre un 76% y un 80%. Como se desprende del análisis estadístico que se presenta a continuación, los resultados del presente estudio son muy similares.

Cuadro 1

Resultados obtenidos mediante el tratamiento inmunoterápico en la presente serie, ordenados por grupos de edad

Grupos de edad	Resultados	
	Positivos	Negativos
1-10 años	252	48
11-20 años	53	9
21-30 años	5	4
31-40 años	5	4
41-50 años	5	3
51-60 años	5	0
Total	325	68

El predominio de asmáticos entre las edades de 1 a 10 años se explica por la naturaleza y los fines de la institución donde se realizó el estudio (Instituto Nacional de Puericultura) y la zona proletaria de donde provenían. Los adultos eran en su mayoría familiares allegados a los niños.

Se puede observar en el Cuadro 1 que de los 393 pacientes, 325 (82,7%) se mantuvieron libres de síntomas y signos de asma durante períodos significativos; hubo un 17,3% de fracasos (68 pacientes). No obstante, se ha considerado necesario comparar los resultados obtenidos en este estudio

con otras series, especialmente con series realizadas en otras latitudes (Cuadro 2). En este cuadro se comparan los resultados obtenidos en este estudio con los de Arbesman y col. (5), Johnstone y Crump (3) y Johnstone y Dutton (4), por ser las series más extensas. Al comparar los resultados obtenidos por inmunoterapia con los controles tratados con placebo en las series de Johnstone y Crump (3) y Johnstone y Dutton (4) mediante el método del (X²), se observa que las diferencias son altamente significativas (P < 0,01), lo cual sugiere que el tratamiento por inmunoterapia es efectivo en estas series (estudiadas en un país de zona templada como EE.UU.). En el Cuadro 2 se comparan también los resultados obtenidos en la serie actual (denotada con el encabezamiento PL) con las de Johnstone y Crump (3), denotadas por el encabezamiento JC, Johnstone y Dutton (4) (JD) y Arbesman y col. (5) (denotada por A). Se encontró que la serie actual no difiere de los resultados de Johnstone y Crump (3) (P > 0,90).

Cuadro 2

Comparación mediante (X²) entre placebo e inmunoterapia en las series de Johnstone y Crump (JC) y Johnstone y Dutton (JD)
 Comparación de los resultados de la inmunoterapia entre JC y JD
 Comparación de los resultados de la inmunoterapia de la presente serie (PL) con JC, JD y Arbesman y col. (A) (3-5)

	JC		JD		Inmunoterapia	
	Placebo-Inmunoterapia	Placebo-Inmunoterapia	Placebo-Inmunoterapia	Placebo-Inmunoterapia	JC	JD
Resultados						
Positivos	16	33	16	51	33	51
Negativos	75	8	77	16	8	16
(X ²)	45,26		53,14		0,084	
P	< 0,01		< 0,01		> 0,70	
	Inmunoterapia		Inmunoterapia		Inmunoterapia	
	PL	JC	PL	JD	PL	A
Resultados						
Positivos	325	33	325	51	325	53
Negativos	68	8	68	16	68	22
(X ²)	0,091		5,799		5,120	
P	> 0,90		< 0,02		< 0,05	

Si se comparan los resultados de Johnstone y Crump (3) con los de Johnstone y Dutton (4) se observa que son muy similares.

No obstante, los resultados de la presente serie difieren moderadamente de los de Johnstone y Dutton y de la Arbesman y col. (4,5). Esto puede deberse a la dispersión de las cifras y a las diferencias en los procedimientos, alergenicos, latitudes, etc. Además de estos resultados, en el Cuadro 3 se resumen algunos estudios, que por el escaso número de casos estudiados no permiten un análisis estadístico confiable (6-10) y que han contribuido al descrédito en el pasado de la inmunoterapia en la zona templada, situación afortunadamente ya superada por la prueba del tiempo.

Cuadro 3

Resultados obtenidos con la inmunoterapia en la zona templada no analizados estadísticamente por el bajo número de casos tratados

	Resultados	
	Positivos	Negativos
Meacock y col. (6)	3	3
Pruzanski y Paterson (7)	4	0
Pruzanski y Paterson (8)	4	3
Reisman y col. (9)	16	2
Melam y col. (10)	7	0

DISCUSIÓN

De los resultados antes expuestos se puede concluir que la inmunoterapia en asmáticos es efectiva. Es un método relativamente inocuo que puede sustituir exitosamente a la farmacoterapia.

De la comparación de los resultados de la presente serie con los autores de otras latitudes (3-5) (Cuadro 2), se puede concluir que la inmunoterapia del asma es al menos tan efectiva en las zonas tropicales como lo es en las zonas templadas, a pesar de las diferencias en los agentes determinantes de las alergias.

Factores etiológicos del asma bronquial

Hay dos tipos de factores involucrados en la etiología del asma bronquial: factores determinantes o aeroalergenicos que determinan la cadena de reacciones de hipersensibilidad inmunológica y los factores desencadenantes que precipitan la respuesta bronquial en la persona previamente sensibilizada. Estos factores están resumidos en el Cuadro 4.

Cuadro 4

Factores etiológicos el asma bronquial

Factores determinantes	Factores desencadenantes
Acaros	Virus respiratorios
Esporas de hongos	Irritantes (gases)
saprófiticos atmosféricos	
Emanaciones de insectos	Ejercicios y deportes
Caspa de animales domésticos	Estrés
Polenes anemófilos	Contaminación atmosférica

Factores determinantes

Acaros del género *Dermatophagoides* (*D pteronissinus* y *D farinae*) fueron encontrados por uno de los autores del presente estudio (Pérez Lozano) en el polvo de las habitaciones de asmáticos y presentados ante la Academia Nacional de Medicina en 1971 (11). Belfort y Estrada (12) describieron un posible ácaro en una biopsia de la piel de un paciente con dermatitis. Estos autores lo consideraron como perteneciente al género *Dermatophagoides*. La identificación del ácaro es difícil dado que su clasificación por la clave de Fein requiere su diafanización en líquido de Hoyer (glicerina, fenol, hidrato de cloral) durante 24 horas, para visualizar su estructura interna, fundamentalmente la *bursa copulatrix*, cuyas características anatómicas permiten identificar la especie. Este procedimiento no fue realizado por los autores antes mencionados por lo que no es posible identificar el ácaro con seguridad.

Los ácaros del género *Dermatophagoides* junto con sus heces, constituyen el principal aeroalergeno

en asmáticos, quienes hasta en un 80% son sensibles al ácaro y sus productos. Bioensayos realizados por los autores del presente estudio demostraron que un 43,04% de las personas estudiadas eran sensibles al extracto de polvo que contenían los ácaros y sus heces. El extracto de *Dermatophagoides* puro causó una reacción positiva en el 29,11% de los casos y el extracto de *Keylathus eruditus*, un depredador que se alimenta del *Dermatophagoides* resultó positivo en el 27,85% de los casos. Las esporas de hongos saprofitos de la atmósfera abundan en Venezuela donde la temperatura ambiental varía entre los 22 grados y los 28 grados centígrados y la humedad relativa atmosférica puede alcanzar 95%. Las esporas están presentes todo el año. Esto fue demostrado por Montemayor (Pérez Lozano (13)), quien en un período de 3 años aisló en 1887 cápsulas de Petri con medio de Sabouraud, 6 325 colonias de 27 géneros diferentes, los más importantes de los cuales fueron: *Hormodendrum*, *Alternaria*, *Monilia*, *Aspergillus* y *Fusarium*.

Siguen en orden de importancia las emanaciones de artrópodos (arañas) y de los insectos (cucarachas, moscas, avispas, abejas y polillas).

Los animales domésticos tales como perros, gatos, palomas, loros y otras aves constituyen una fuente importante de potentes alérgenos, representados por los restos de su epidermis (caspa), secreción salival y orina.

En último lugar se encuentran los polenes de las plantas anemófilas que se polinizan por el viento, (yerbas y maleza) como la grama (*Cynodon dactylon*), capin melao (Minutiflora), la pira (*Amaranthus retroflexus*) y el pazote (*Chenopodium ambrosioides*).

En Venezuela, el polen es poco importante como el factor etiológico a pesar de que abundan las gramíneas. Esto se debe a que estas plantas no están obligadas a realizar una polinización masiva como se observa en la primavera de los países templados, donde las plantas disponen de muy poco tiempo para fecundarse.

Además, la elevada humedad relativa de la atmósfera reinante durante todo el año provoca la precipitación de los granos de polen porque son hidrófilos. En el caso de muchos polenes, no se cumplen los postulados establecidos por Thommen: "El polen debe contener un excitante que provoque la fiebre del heno, debe ser anemófilo, debe producirse en cantidades suficientes y debe ser lo

suficientemente boyante para ser transportado a grandes distancias; finalmente, la planta productora debe tener una amplia y abundante distribución".

Factores agravantes o desencadenantes

Los factores desencadenantes tienen un carácter universal como son los virus respiratorios, los gases irritantes, solventes y detergentes o elementos como la piretrina que además tienen poder sensibilizante.

En algunos pacientes el ejercicio y las prácticas deportivas actúan como desencadenantes.

El estrés, los enfriamientos y la contaminación atmosférica constituyen desencadenantes frecuentes en asmáticos crónicos con muchos años de evolución. En estos pacientes las vías respiratorias bajas, especialmente a nivel del bronquiolo terminal, han sufrido la acción destructiva de la bronquitis eosinofílica descamativa que deja expuestas las terminaciones nerviosas submucosas que, al irritarse, provocan un broncoespamo.

Inflamación como sustrato de la disnea

La crisis de disnea que presenta el paciente asmático tiene como sustrato un estado inflamatorio de la mucosa bronquial, especialmente a nivel del bronquio terminal. Esto puede comprobarse mediante el estudio del contenido del lavado bronquial de un asmático, donde se encontrarán los mediadores químicos responsables de este proceso como son la histamina, factor activador de las plaquetas (PAF), prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos, etc., productos de la interacción de los aeroalérgenos con la IgE que está unida al receptor 1 Fc-epsilon de baja afinidad del macrófago alveolar. Son estos mediadores los responsables del broncoespamo en la fase aguda y de la bronquitis eosinofílica descamativa. Esta última pone al descubierto terminaciones nerviosas de la submucosa que son estimuladas por el frío, humos, etc., y que dan origen a la hiperreactividad no específica del bronquio terminal.

Los corticoesteroides inhalados no pueden impedir la destrucción progresiva de las vías respiratorias bajas porque su distribución está limitada a las vías respiratorias centrales. De aquí la necesidad de tratar al asmático no sólo con fármacos

sino también, y a largo plazo, con inmunoterapia que previene la destrucción progresiva e irreversible de las vías respiratorias bajas.

Mecanismo de acción de la inmunoterapia. El mecanismo más importante que produce el efecto de la inmunoterapia puede ser la interferencia con los mecanismos fisiopatológicos responsables de la liberación de los mediadores químicos (14). Al bloquearse la liberación de estos mediadores se produce una reducción de la concentración de las células efectoras del Tipo 2 cooperadoras (Th2) que son las responsables de la reacción alérgica. También se impide la activación de las células B y la síntesis de la IgE que está mediada por II-4 (15).

Indicaciones. Se benefician con estos cambios inmunológicos: a. aquellos asmáticos seleccionados correctamente, al demostrar que son sensibles a los aeroalergenos que juegan un papel importante en el desarrollo, mantenimiento y gravedad del asma; b. a los que se puede administrar en dosis adecuadas extractos alergénicos de alta calidad; c. pacientes con asma severa que no responden a la farmacoterapia; d. pacientes que carecen de recursos económicos para sufragar los gastos de una farmacoterapia paliativa a largo plazo; e. Todos los pacientes en quienes se quiere prevenir la destrucción de las vías respiratorias bajas que no evita la farmacoterapia a largo plazo.

Objetivos de la inmunoterapia

Con la inmunoterapia los autores se proponen: a) reducir la intensidad y duración de los síntomas; b) disminuir las cantidad de tratamiento paliativo que necesitan para mantenerse libres de síntomas y signos de asma; c) cambiar la evolución del asma hacia la cronicidad; d) mejorar la capacidad física y mental del asmático; e) mejorar su calidad de vida.

Ventajas de la inmunoterapia

El tratamiento mediante fármacos es efectivo sólo mientras lo está recibiendo el paciente, por lo que necesita tomarlo durante toda su vida. La inmunoterapia se aplica sólo por un lapso máximo de 3 a 5 años. La farmacoterapia debe utilizarse sólo

como un tratamiento sintomático y transitorio hasta que empiece a surtir efecto la inmunoterapia, lo que generalmente se observa a partir del tercer mes después del comienzo de su aplicación. A medida que sienten los efectos de la inmunoterapia va disminuyendo la necesidad del tratamiento farmacológico, hasta que llega un momento en que el asmático se libera de los fármacos.

En el presente estudio no tuvimos que lamentar ningún caso de shock anafiláctico por no utilizar dosis muy elevadas al inicio de la inmunoterapia.

La inmunoterapia es el tratamiento más barato que existe contra el asma.

Características de la inmunoterapia en el trópico.

Debido a las condiciones ecológicas del ambiente tropical y la existencia constante y permanente de los aeroalergenos, el tratamiento debe ser ininterrumpido durante un lapso no menor de 2 años, debido a que no hay marcadas variaciones estacionales. De este modo, se crea un estado de inmunidad que evita las recaídas, puesto que no es suficiente que los asmáticos permanezcan asintomáticos durante breves períodos, como es lo que ocurre con la farmacoterapia. Hay que educar al paciente acerca de la naturaleza de su enfermedad y los mecanismos de su producción y curación. Hay que destruir los mitos que existen en la población acerca del asma como son: su curación con la pubertad, homeopatía, acupuntura, aguas termales y menjurjes.

CONCLUSIÓN

La inmunoterapia en el trópico es un tratamiento largo, moderadamente costoso porque las fórmulas de los extractos desensibilizantes son de carácter individual, por lo tanto no es posible la producción en serie que abarataría su costo. No obstante, siempre resultará más barata que una farmacoterapia de por vida.

Es dolorosa por ser a base de inyecciones algo irritantes localmente, pero es la única solución a largo plazo del problema del asma. Evita la destrucción progresiva e irreversible de las vías respiratorias bajas como consecuencia de la bronquitis eosinofílica del bronquio terminal, la cual no es prevenida con la inhalación de los corticoesteroides, beta adrenérgicos, cromolínicos,

ESTUDIO COMPARATIVO

antihistamínicos, etc., que son de utilidad sólo en el tratamiento de las crisis asmáticas.

REFERENCIAS

1. Lison L. Statistique appliquée a la biologie experimentale. París: Gauthier-Villars; 1968.
2. Sokal RT, Rohlf FJ. Biometry. San Francisco: WH Freeman and Co.; 1969.
3. Johnstone DE, Crump L. Value of hiposensitization therapy for perennial bronchial asthma in children. *Pediatrics* 1961;27:39-44.
4. Johnstone DE, Dutton A. The value of hiposensitization therapy for bronchial asthma in children. A 14 year study. *Pediatrics* 1968;42:793-802.
5. Arbesman CE, Zwi Kantor S, Rapp D, Rose NR. Immunologic studies of ragweed-sensitive patients. III. Clinical aspects: The relationship of reagin and hemagglutinating antibodies to result of hiposensitization therapy. *J Allergy* 1960;31:342-350.
6. Meacock SCR, Shulman R, Feedman SO, Sehon AH. Immunologic and clinical properties of two purified ragweed fractions. *J Allergy* 1965;36:1-11.
7. Pruzansky JJ, Paterson R. Histamine release from leukocytes of hypersensitive individuals. *J Allergy* 1967;39:44-50.
8. Pruzanski JJ, Paterson R. Immunologic changes during hyposensitization therapy. *JAMA* 203:805-806.
9. Reisman RE, Wicher K, Arbesman CE. Immunotherapy with antigen EJ. *Allergy* 1969;44:82-95.
10. Melam H, Pruzanski JJ, Patterson R, Singer S. Clinical and immunologic studies of ragweed immunotherapy. *J Allergy* 1971;47:262-272.
11. Pérez Lozano A, Dugarte I. Acaros microscópicos del polvo doméstico productores del asma bronquial. *Gac Méd Caracas* 1971;78:487-493.
12. Belfort E, Estrada E. Acaros y alergia. Identificación del *Dermatofagides pteronissinus* en Venezuela. *Gac Méd Caracas* 1971;78:325-329.
13. Pérez Lozano A. Hongos saprofiticos en el Valle de Caracas. Asma bronquial. Madrid: Editorial Edime; 1965.
14. Perelmutter L. IgE regulation during immunotherapy of allergic diseases. *Ann Allergy* 1986;57:78-84.
15. Ricci M, Rossi O. Dysregulation of IgE responses and airway allergic inflammation in atopic individuals. *Clin Exp Allergy* 1990;20:601-609.

Agradecimiento

Los autores desean expresar su agradecimiento al Dr. Francisco Herrera por su valiosa colaboración en el análisis estadístico de los resultados que se presentan en este trabajo.