ESTUDIO DE LA SENSIBILIZACIÓN POR AEROALÉRGENOS CON ESPECIAL ENFOQUE EN LA POLINOSIS COMO FACTOR DE SENSIBILIZACIÓN

Sensitizen by aeroalergens study with special focus on polinosis as sensitizen factor

Marcela Birri¹, Tania Nuncira², Moisés Dib², María Teresa Serra³, Mariel Agnese¹

RESUMEN

Fundamento. Las alergias son importantes en Salud Pública; entre distintos tipos, la sensibilidad polínica (SP), en su forma de hipersensibilidad a pólenes, son patologías que afectan a parte de la población.

Objetivo. Valorar la importancia del problema de SP en la región y relacionarlas con rinitis, asma, valores de IgE y otras alergias.

Lugar de aplicación. Servicio Cátedra de Alergia e Inmunología (SAEI) del Hospital Nacional de Clínicas (HNC), Región Centro del País.

Diseño. Estudio de corte. Estudio descriptivo útil para el administrador sanitario ya que permite determinar la carga que significa la enfermedad en la población. Permite conocer la prevalencia (P) de enfermedad.

Población. Se analizaron historias clínicas (HC) de los pacientes que concurrieron al SAEI, ubicado en Córdoba capital.

Método. Se procesaron las HC de los pacientes que acudieron al SAEI durante los años 2008-09 y a los que se les realizó el prick test, usando el programa Epi-Info 2000 versión 3.3.2. Se las analizó estadísticamente determinando Chicuadrado e intervalo de confianza.

Resultados. La P de SP fue de 51,96%. Del total de la muestra, el 24,24% era monosensibilizado el 12,50% de estos lo era a pólenes. Del 75,76% de la muestra restante (polisensibilizado), el 65,33% estaba sensibilizado a pólenes. Conclusión. Analizando la P obtenida se desprende que las SP constituyen una problemática que afecta a más de la mitad de la población estudiada. También se observó que dicha problemática tiene, para la mayoría de los pacientes, una comorbilidad asociada a otros tipos de alergia.

Palabras claves: epidemiología, polinosis, prick test, sensibilidad polínica.

ABSTRACT

Background. Allergies are important in Public Health, among the different types Pollen sensitivity, as hypersensitivity to pollen, are pathologies affecting part of the population. Objective. To appreciate the importance of the Pollen sensitivity problem in our region and to relate them to Rhinitis, Asthma, IgE values, and other allergies. Setting. Allergy and Immunology Service (AAIS) of the Hospital Nacional de Clínicas (HNC), in Córdoba city, Central Region of the country. Design. A Cross-sectional study was developed. This is a descriptive study of usefulness for the healthcare administrator because it allows estimating the disease burden significance on the population. It lets to know the sickness Prevalence (P). Population. Clinical Histories (CH) of the patients that attended the AAIS, located in Córdoba city were analyzed. Methods. CH of the patients that attended the AAIS during the years 2008 and 2009 and that the Prick Test was carried out, were processed by using the 2000 Epi-Info Program, 3.3.2. version. Statistically, Chi-square and Confidence Interval were calculated. Results. The Prevalence of Pollen sensitivity was 51.96%. From the total sample, 24.24% was monosensitized patients. Among them, 12.5% were monosensitized to pollens. The rest of the sample (75.76%) were poly-sensitized, from these, 65.33% were sensitized to pollens.

Conclusion. Analyzing the obtained Prevalence emerges that Pollen sensitivity represent a problematic that affect more than a half of the studied population. Also it was observed that the pathology presented a comorbidity associated to other types of allergy produced by mites or fungus, among others, for the majority of the patients.

Keywords: epidemiology, pollinosis, prick test, pollen sensitivity.

ARCHIVOS DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2016;47(2):57-62

INTRODUCCIÓN

Desde la antigüedad se conoce el efecto nocivo de algunas especies vegetales sobre la salud humana. Así, se denominan fitopatologías al conjunto de enfermedades provocadas por las plantas o sus productos y fitoalergias a las reacciones de hipersensibilidad inmunológica producidas por vegetales.

Los alérgenos pueden ser clasificados entendiendo múltiples criterios, uno de ellos es según el lugar de exposición. Con esta base, se habla de alérgenos de interior, que originan síntomas de carácter crónico, entre los que destacan los ácaros, cucarachas y epitelios de animales; y los alérgenos de exterior, fundamentalmente de origen vegetal, como por ejemplo pólenes de distintas especies. El mundo vegetal es una enorme fuente antigénica constituida por

- Salud Pública Farmacognosia, Departamento de Farmacia, Ciencias Químicas. Universidad Nacional de Córdoba, IMBIV-CONICET.Rep. Argentina.
- Servicio de Pediatría del Hospital Pediátrico del Niño Jesús. Córdoba.Rep.Argentina.
- 3. Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital Nacional de Clínicas. Córdoba. Rep. Argentina.

Correspondencia: archivos@alergia.org.ar

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.



Tabla 1. Especies vegetales contenidas, según los distintos tipos de pólenes aplicados en PT.

Tipo de polen	Especies vegetales
1	Fresno, arce, plátano, álamo, roble, abedul, ligustro.
II	Sauce, pino, acacia, eucaliptus, tala.
III	Centeno, maíz, sorgo, avena, trigo.
IV	Pata de perdiz, poa, dactilo, hierba timotea, cañuela, ballico.
V	Artemisa, Ambrosia sp, diente de león, llantén, Chenopodium album, yuyo colorado.

múltiples y diversos componentes¹. Aunque en general son inocuos, pueden desencadenar enfermedades de hipersensibilidad, a través de dos mecanismos: Tipo I mediado por IgE (rinitis, asma, conjuntivitis) y Tipo IV mediado por linfocitos T (dermatitis de contacto alérgicas [DAC], dermatitis alérgicas irritativas [DIC] y fitodermatosis)²-5.

Una de las propiedades esenciales de la respuesta inmune es la especificidad para responder específicamente a las estructuras moleculares que la estimularon en el período de sensibilización. Estas estructuras pueden ser compartidas por plantas de la misma especie o de especies diferentes. Si la respuesta se monta contra un alérgeno homólogo presente en diferentes especies, se habla de reactividad cruzada⁶. Esta reactividad es significativa entre los fitoalérgenos debido al gran número de familias asociadas bajo un mismo orden, que dan lugar a la producción de moléculas con alto grado de identidad^{1,7}.

Los pólenes son los fitoantígenos más conocidos y relevantes del reino vegetal, forman parte del aire inhalado en los períodos de reproducción de la especie vegetal. El material genético y biológico almacenado en su interior lo convierten en un mosaico antigénico con diversos alérgenos potenciales. Su permanencia en el ambiente provoca verdaderas epidemias estacionales (polinosis) de rinoconjuntivitis, asma, DAC8. La rinitis alérgica es la enfermedad crónica más frecuente en el mundo y lleva aparejada consecuencias adversas como el aumento del riesgo a desarrollar asma, patología complicada y exacerbada por la presencia de pólenes⁹⁻¹¹. El profesional alergista indaga sobre el o los alérgenos responsables de los síntomas, y ratifica su presunción por pruebas epicutáneas (prick test, parches cutáneos). Sólo así podrá implementar un tratamiento específico y eficaz.

Si bien existe para nuestra ciudad un calendario polínico en donde se reflejan los pólenes de las especies que mayores concentraciones presentan en cada época del año, no existen datos de cómo afectan estos a los pacientes alérgicos¹².

Las sensibilizaciones polínicas (SP) son frecuentes y afectan a gran parte de la población, sin embargo no existen estudios estadísticos locales al respecto, por lo que el presente trabajo tuvo como objetivo realizar un estudio epidemiológico que refleje la importancia del problema y

Tabla 2. Distribución de pacientes según grupo etario.

Grupos etarios	Frecuencia	Porcentaje
Adolescencia (13 a 19 años)	8	8,2
Primera adultez (20 a 29 años)	29	29,6
Jóvenes adultos (30 a 44 años)	25	25,5
Adultez media (45 a 59 años)	20	20,4
Adultez posterior (60 a 74 años)	15	15,3
Senectud* (≥ 75 años)	I	I

^{*} Sin significancia estadística.

por otra parte, relacionar las SP con valores de IgE, rinitis, asma y otras sensibilizaciones.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para cumplir con el objetivo planteado, se realizó un diagnóstico de situación llevando a cabo un estudio de corte. La recolección de datos se hizo a partir de las historias clínicas (HC) de pacientes que habían acudido al Servicio de Alergia e Inmunología del Hospital Nacional de Clínicas (HNC) y a quienes se les había realizado el *prick test* (PT). Se utilizó como control positivo histamina y como control negativo el disolvente en el que se encontraban los antígenos. El *test* se consideró positivo cuando la pápula formada tenía más de 3 mm en relación con el control negativo, todo ello según criterios del *Task Force Report* ^{13,14}.

POBLACIÓN, LUGAR Y TIEMPO

El estudio fue desarrollado en el Servicio de Alergia e Inmunología del HNC, en la ciudad de Córdoba, a donde concurren no solo los pacientes que habitan en la ciudad sino también aquellos que provienen del interior de la provincia y de provincias vecinas. También a este servicio fueron derivados los pacientes provenientes del Servicio de Dermatología del Hospital Pediátrico del Niño Jesús. Todas las características antes mencionadas hicieron posible tomar a los pacientes que llegaron al servicio del HNC como población elegible. Todos estos pacientes fueron los seleccionados en primera instancia para desarrollar el estudio, pero, teniendo en cuenta que por año el servicio recibe aproximadamente 2200 pacientes y se realizan aproximadamente 400 PT, se determinó el tamaño muestral utilizando el programa Epi info 2000 versión 3.3.2. Para obtener resultados con un 90% de probabilidad y 95% de confianza, la muestra debía ser de 103 HC15,16.

Se seleccionó aleatoriamente una muestra de HC, la cual fue elegida en base a que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión: que fueran HC pertenecientes a pacientes del Servicio y que contaran con todos los datos para recuperarlas desde el archivo general; que hubiesen concurrido entre los años 2008 y 2009; que se tratara de pacientes que, de acuerdo a la clasificación de Dever¹⁷ pertenecieran a alguno de los grupos etarios con exclusión de la infancia, la primera niñez



Tabla 3. Prevalencia de alergias obtenidas

Alérgenos	Prevalencias %	IC95%
Ácaros	78,2	70,15-86,25
Hongos	63,38	53,98-72,28
Pólenes	51,96	42,22-61,70
Cucarachas	41,7	32,08-51,32

Tabla 5. Valores de IgE en personas que padecen rinitis.

IgE (kU/I)	Rinitis (%)
1-150	51,52
151-1000	48,49

y la segunda niñez; que a los pacientes se les hubiera realizado el PT; y, finalmente, que este hubiese resultado positivo al menos a un alérgeno. Quedaron excluidas de la muestra aquellas HC ilegibles, incompletas, de pacientes menores de 13 años y las de pacientes con PT negativa.

VARIABLES

La clasificación por grupo etario se hizo teniendo en cuenta la distribución por etapas de la vida y edades de acuerdo a Dever¹⁷.

Con las HC se completó una planilla que contaba con datos correspondientes a las siguientes variables: 1) de persona, (a) demográficas (edad y sexo), (b) sociales (ocupación). 2) de lugar (domicilio). 3) de tiempo (fecha de realización del PT). En la planilla se incluían datos respecto de presencia de rinitis, asma, valor de IgE y los resultados de los ensayos realizados de PT. Los alérgenos que habían sido probados forman parte de la batería estándar y fueron de tipo interno tales como polvo de casa, Dermatophagoides mezcla, Blomia tropicalis, cucarachas, hongos de los géneros Aspergillus, Alternaria, Mucor, Penicillium, Hormodemdrum; y como alérgenos externos, derivados de especies vegetales: pólenes Tipos I, II, III, IV y V, agrupados según se muestra en Tabla 1. Alternaria y Hormodendrum (Cladosporium) son externos y Aspergillus / Penicillium del interior de la casa.

DROGAS

Los antígenos usados fueron adquiridos en el laboratorio Alergo Pharma SRL.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos recogidos fueron procesados utilizando el programa Epi-Info 2000 versión 3.3.2. Para el análisis de asociación entre variables cualitativas se calculó Chicuadrado (χ 2); asimismo para las variables cualitativas se determinó el Intervalo de confianza del 95% (IC95%)^{18,19}.

ASPECTOS ÉTICOS

Para la realización del presente estudio se contó con el aval del comité de ética del HNC. En todo momento se trabajó en concordancia con la Declaración de Helsinski²⁰.

Tabla 4. PT positivo, según valores de IgE

	PT positivos (% [IC95%])			
IgE (kU/I)	Ácaros	Hongos	Pólenes	Cucarachas
1-150	38,82	29,58	38,16	43,48
	[28,46-49,18]	[18,96-40,20]	[27,24-49,08]	[23,26-63,74]
151-1000	61,18	70,42	61,84	56,52
	[50,82-71,54]	[59,80-81,04]	[50,92-72,76]	[36,24-76,78]

Tabla 6. Valores de IgE en comorbilidad para asma y rinitis.

IgE (kU/I)	Asma/rinitis (%)
1-150	21,43
151-1000	78,57

RESULTADOS

Luego de analizar las HC de los pacientes que acudieron al Servicio de Alergia e Inmunología del HNC entre los años 2008 y 2009 y a los que se les había realizado el PT obteniendo al menos, un resultado positivo, quedaron aleatoriamente seleccionadas 103, que respondieron a los criterios de inclusión y exclusión ya descriptos.

Caracterizando a la población en función de la variable sexo, observamos que 70 (67,96%) HC pertenecían a personas del sexo femenino y que 33 (32,04%), al masculino. Teniendo en cuenta la edad, los pacientes oscilaron entre los 13 y 77 años. El grupo etario Senectud no se consideró para el análisis en este estudio por carecer de significancia estadística. En la **Tabla 2** se muestra el porcentaje de pacientes dentro de los diferentes grupos etarios, según la distribución de Dever¹⁷.

Respecto al lugar de residencia de los pacientes, el 71,00±8,89% habitaba en la ciudad de Córdoba, el 21,00±7,98% en el interior provincial y el 8,00±5,32% restante en otras provincias vecinas.

Analizando la variable social de persona Ocupación de los pacientes atendidos en la institución, se destacaban como mayoritarios los estudiantes, representando un 25,70% (correspondiente a 25 pacientes), seguidos por las amas de casa, con un 20,60% (20 pacientes). El resto de las HC mostró una fuerte dispersión para esta variable.

Como nuestro interés radicaba fundamentalmente en conocer la importancia del problema de las SP, se agruparon: polvo de casa, *Dermatophagoides* mezcla, y *Blomia tropicalis*, constituyendo el grupo "ácaros" (A); por otro lado, todas las especies disponibles formaron el grupo "hongos" (H); el tercer grupo fue "cucarachas" (C), y por último se agruparon los 5 tipos que integraron el grupo "pólenes" (Po).

Un dato de relevancia obtenido en el presente estudio corresponde a la Prevalencia (P) de las diversas alergias según la batería de alérgenos utilizada (**Tabla 3**).

Se realizó un análisis estadístico mediante el cual se evaluó la asociación entre las P obtenidas y la variable sexo. En ningún caso se encontró diferencia estadísticamente significativa (χ^2_A =1,197; χ^2_H =1,840; χ^2_C =0,530; χ^2_{Po} =0,657; todos con gl=1, p>0,05).



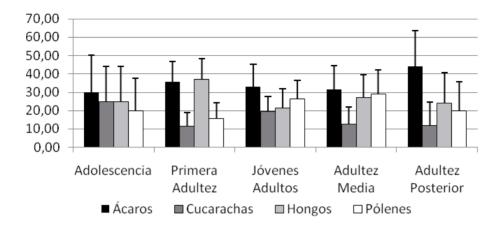


Figura 1. Prevalencia de alergias en función de la variable edad.

En la **Figura 1** se muestran las P de alergias en función de la variable edad. Del análisis estadístico de estos datos se desprende que para los grupos Adolescencia, Adultez Media y Adultez Posterior no existen diferencias estadísticamente significativas entre los distintos sensibilizantes (χ^2_{Adol} =0,667; χ^2_{AM} =2,89; χ^2_{AP} =7,41; todos con gl=1, p>0,05). Contrariamente, sí se observan diferencias estadísticamente significativas para los grupos de Primera Adultez predominando los pacientes sensibles a Ácaros y Hongos (χ^2_{PA} =11,37) y de Jóvenes Adultos, predominando los pacientes sensibles a Ácaros, Pólenes y Hongos (χ^2_{LA} =13,05).

Se realizó también un análisis de los datos obtenidos para determinar qué parte de la muestra era polisensibilizada y cuál monosensibilizada. Los resultados dieron cuenta de una clara mayoría de pacientes polisensibilizados (75,76% en relación a 24,24% de monosensibilizados) ($\chi^2=23,04$; gl=1, p>0,05).

Observando únicamente a los pacientes monosensibilizados se ve que el 50% está sensibilizado sólo a Ácaros, el 26,92% a Hongos, el 19,23% a Pólenes y el 3,85% a Cucarachas. El análisis estadístico de los datos muestra una clara diferencia significativa entre dichos sensibilizantes (χ^2 =14,79; gl=3, p>0,05).

Por otro lado, con respecto a los polisensibilizados, el 87,83% lo estaba para Ácaros, el 63,51% para Pólenes, el 62,16% a Hongos y el 45,95% a Cucarachas. Nuevamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las cuatro categorías (χ^2 =9,82; gl=1, p>0,05).

El análisis estadístico de los datos mostró que la diferencia observada entre los pacientes poli- y monosensibilizados con respecto a la probabilidad de padecer SP fue estadísticamente significativa; así, las personas que poseían algún tipo de alergia fueron más propensas a padecer conjuntamente una SP, como lo demuestra la Razón de Prevalencias (RP) obtenida (RP=13,26; IC95%: 6,58-

19,94). De las 103 HC que conformaron la muestra de estudio, el 49,51±9,66% tenía alergias al menos a uno de los diferentes tipos de pólenes.

Del procesamiento estadístico de los datos se desprende que los pólenes que mayores problemas alérgicos ocasionaron fueron los de tipo III y IV ($\chi^2=10,16$; gl=4, p>0,05) (Figura 2).

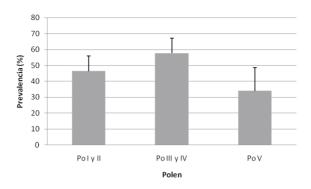
Analizando la P a padecer SP según la variable demográfica sexo, se encontró que para ninguno de los cinco tipos de pólenes se observaron diferencias significativas entre ambos sexos; (χ^2_{Pol} =0,004; gl=95, p>0,05), (χ^2_{Poll} =0,490; gl=94, p>0,05), (χ^2_{Poll} =0,460; gl=64, p>0,05), (χ^2_{PolV} =1,500; gl=94, p>0,05), (χ^2_{PolV} =0,640; gl=94, p>0,05).

Con respecto a la P de alergia a pólenes de los distintos tipos según la variable edad, se observó que los mayores valores de prevalencia fueron: a pólenes tipo I ($P_{\rm pol}$), de 40,9% para el grupo etario de la Adultez Media (AM); la $P_{\rm PoII}$ fue de 43,5% para Jóvenes Adultos (JA); la $P_{\rm PoII}$ fue de 32% tanto para JA como para AM; la $P_{\rm PoIV}$ fue de 32,3% para AM y de 35,5% para JA. Finalmente, la $P_{\rm PoIV}$ fue de 36,4% y 33,3% respectivamente, para los mismos grupos etarios (**Figura 3**). Los resultados observados entre las prevalencias para cada tipo de polen entre los diferentes grupos etarios muestra que existen diferencias estadísticamente significativas entre ellos ($\chi^2_{\rm PoIV}$ =55,86; gl=4, p>0,05), ($\chi^2_{\rm PoIII}$ =49,59; gl=4, p>0,05), ($\chi^2_{\rm PoIV}$ =56,93; gl=4, p>0,05).

La P de sensibilización a polen según la variable de lugar, indica que no hay diferencias estadísticamente significativas entre las tres categorías ($\chi^2=1,90$; gl=2, p>0,05), siendo la P de 49,25% para los que habitaban en la ciudad de Córdoba, P=52% en el interior provincial y P=75% en otras provincias.

También se analizó la distribución en los valores de IgE de los pacientes, para ellos se observa que oscilan entre 5 y 1000 kU/l. El 56,36±13,11% de los pacientes presentaban valo-





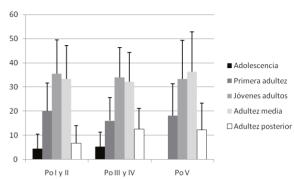


Figura 2. Prevalencia de alergia a los distintos tipos de pólenes.

Figura 3. Prevalencia de SP en función de los grupos etarios.

res de IgE mayores a 150 kU/l, de estos, el 62,50±17,04% eran pacientes polisensibilizados y el 40,00±17,25% monosensiblizados. El análisis estadístico demostró una diferencia estadísticamente significativa (χ^2 =4,08; gl=1, p>0,05); Relacionado a la IgE, la Tabla 4 muestra los valores de P a los antígenos estudiados, de acuerdo a los valores de la IgE. Observando el total de HC con respecto a la Morbilidad de Rinitis vemos que el 77,67±8,04 padece dicha patología, ya sea sola o acompañada de Asma. Con respecto a la severidad de dicha patología, se observó que el 35,00±10,45% padece rinitis en forma leve, el 55,00±10,90%, moderada y el 10,00±6,57% en forma grave. En la Tabla 5 se muestran los valores de IgE de las personas que sufren Rinitis. Analizando estadísticamente estos grupos podemos ver que los valores de IgE elevados no están relacionados a la probabilidad de padecer Rinitis (RP=1,08).

Del total de los pacientes que padecen Rinitis, el 52,50±10,94 padece también SP.

Analizando ahora la morbilidad de pacientes asmáticos, se observó que su P fue de 22,33±8,04%; de estos, el 60,87±19,95% padecían asma de forma leve y el 39,13±19,95% de forma moderada, y en ningún caso se encontró asma en forma grave.

En la **Tabla 6** se muestran los valores de IgE para las personas que presentaron comorbilidad para Rinitis y Asma. El análisis estadístico demuestra que los pacientes cuyos valores de IgE son superiores a 150 son más propensos a padecer esta comorbilidad (RP=3,67).

Al asociar comorbilidad entre Asma y SP, se puede ver que el 52,17±20,41% de los pacientes tienen ambas patologías asociadas.

El 100% de las personas que tenían Asma también tenían Rinitis, o sea hay una comorbilidad en el 23,30% de los casos (24 pacientes). También se observó que hay 11 pacientes (17,74±9,51%) que padecen esta comorbilidad y al mismo tiempo tienen SP.

El 63,33±17,24% de los pacientes que tienen SP presentan valores de IgE mayores a 150, entre los que resultaron positivos al *prick test* de DF este valor es de 53,53±13,06, para los que tienen sensibilidad a Hongos decae a 32,14±12,23% y finalmente el 25,49±11,96% de pacientes que resultaron positivos para cucarachas también presentan valores de IgE mayor a 150.

DISCUSIÓN

Coincidiendo con otros estudios, la sensibilización a ácaros es predominante^{20,21}, seguida en orden decreciente por hongos y pólenes. En relación con los datos obtenidos y los hallados en los estudios sobre tipos de sensibilización en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, se observa que las prevalencias de los alérgenos ácaros y pólenes son muy similares²⁰.

Con respecto a la variable edad se puede ver una leve tendencia en donde los alérgenos de interior predominan en las primeras etapas de la vida, mientras que los de exterior comienzan a aumentar a edades más tardías.

Analizando la Prevalencia obtenida de las SP en su forma de hipersensibilización a pólenes, se desprende que ellas constituyen una problemática que afecta a más de la mitad de la población alérgica estudiada en esta región del país. También se observó que dicha problemática tiene, para la mayoría de los pacientes, una comorbilidad asociada a otras sensibilizaciones como las producidas por ácaros u hongos.

Dentro de las SP las especies que mayor prevalencia de alergias ocasionan son las gramíneas que afectan a más de la mitad de la población, esta afirmación puede ser debido a que las gramíneas tienen una extensa distribución no sólo en esta región sino en todo el mundo²².

Con respecto a las variables demográficas, no se observan variaciones en función del sexo ni del lugar de pro-



cedencia, aunque sí, en función de la edad, existiendo diferencias significativas en los dos grupos entre 20 y 44 años. La mayoría (77,67±8,04) de los pacientes estudiados tienen Rinitis y la mitad de estos padecen de SP. En cambio sólo el 22% de los pacientes tiene Asma y la mitad de estos asociada a SP.

Los valores de IgE no parecen estar muy relacionados al tipo de sensibilizante, aunque sí se observan valores de IgE mayores entre los pacientes que presentan una comorbilidad entre Rinitis y Asma.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a SeCyT-Universidad Nacional de Córdoba por los subsidios recibidos (Proyecto 05/C548 y Programa 05/CP01).

BIBLIOGRAFÍA

- Peláez Hernández, A. & I. Dávila González (2007) Tratado de Alergología. Ergon, Madrid.
- Sánchez de la Vega W. & E. Sánchez de la Vega (2007) Archivos de Alergia e Inmunología Clínica. 38 (3): 91-106.
- Liu C.Y., Y. Zhang, D.M. Han & L. Zhang. (2010) Chinese Medical Journal 123 (20): 2836-41.
- 4. Subiza Garrido-Lestache J. (2004) Allergologia et immunopathologia 32 (3): 121-4.
- Kitano A., T. Miyazaki, K. Yoshioka, T. Kurono, S. Kurono & T. Matsumoto (2009) Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology 19 (3): 237-52.
- Asero R. (2011) Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology 21 (4): 317-29.
- Martens M., H. Schnoor, H. Malling & L Poulsen. (2011) Clinical and Translational Allergy 1: 15.
- 8. Testi S., A. Carabelli, L. Cecchi, C. Giacomelli, G. Iannello, V. Rocchi, et al. (2009) Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology 19 (3): 237-52.
- 9. Alché J.D. & M.I. Rodríguez-García (1997) Polen 8: 5-23.
- Davies J., H. Li, M. Green, M. Towers & J. Warrick Upham. (2012) Clinical and Translational Allergy 2: 4.
- 11. Wager L., T. Beerthuizen, J. Gast-Strookman, D. Van del Plas, I. Terreehorst, P. Hiemstran et al. (2011) Clinical and Translational Allergy 1: 18.
- Baena-Cagnani C.E., M.G. Murray, M.I. Sonaglioni, L. Barrionuevo, G.D. Ramón, C.B. Villamil, et al. (2001) Archivos de Alergia e Inmunología Clínica 32 (2): S64.

- Rodríguez Serna M., J. De la Cuadra Oyanguren & L. Conde Salazar (2004) Piel 19 (5): 276-80.
- Cox L.S., H. Nelson, R. Lockey, C. Calabria, T. Chacko, I. Finegold et al. (2011) Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology 127 (1): 1-55.
- Pérez Cardona C. & E. Suarez Pérez (2004) Aplicaciones del programa Epi Info en las ciencias de la salud. Editorial de la Universidad de Puerto Rico, San Juan, Puerto Rico.
- Valdivia, C.G. Epi-Centro. Santiago de Chile: Pontificia Universidad Católica de Chile, Departamento de Salud Pública, Available al (http://escuela.med.puc.cl/recursos/recepidem/epiDesc8.htm).
- Dever, A. (1991) "Epidemiología y administración de servicios de salud". Aspen Publishers, Georgia.
- Hernández Aguado I., A. Gil, M. Delgado & F. Bolumar (2005).
 Manual de epidemiología y Salud Pública para licenciaturas y diplomaturas en Ciencias de la Salud. Editorial Médica Panamericana, Madrid, España.
- Pagano M. & k. Gauvreau (2001) Fundamentos de Bioestadística. Thomson learnig, México DF.
- Asociación Médica Mundial. (2004) Declaración de Helsinki. Tokio.
- Ardusso L., J. Rosso, T. Herrero, M. Isorna, E. Jares, M. Grillo, et al. (2010) Archivos de Alergia e Inmunología Clínica 41 (2): 54-60.
- 22. Valero A., E. Rosell, P. Amat, J. Sancho, J. Roig, J. Piulats et al. (1999) Alergología e Inmunología Clínica. 14 (4): 220-26.