

TÍTULO: Resultados de la inmunoterapia sublingual con extractos alergénicos de ácaros Valergen en niños asmáticos sensibilizados.

TITLE: Results of sublingual immunotherapy with allergenic extracts of Valergen mites in sensitized asthmatic children.

AUTORES

Anabel Ruíz Cárdenas  <https://orcid.org/0009-0007-5223-246X>.¹ Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y Alergología. Profesora Instructora. e mail: anabelruizcardenas6@gmail.com. Hospital Pediátrico Docente Provincial “José Martí”. Sancti Spíritus. Cuba

Álvaro Tomás González Marín  <https://orcid.org/0000-0003-3171-4308>.² Especialista de Segundo Grado en Alergología. Máster en Atención Integral al Niño. Investigador Auxiliar. Profesor Consultante. e mail: atomas@infomed.sld.cu. Hospital Pediátrico Docente Provincial “José Martí”. Sancti Spíritus. Cuba.

Héctor Servilio Ruíz Calabuch  <https://orcid.org/0000-0001-5077-0554>.³ Especialista de Segundo Grado en Farmacología. Máster en Enfermedades Infecciosas. e mail: gme1.ssp@infomed.sld.cu. Centro Nacional de Ensayos Clínicos (CENCEC). La Habana. Cuba.

RESUMEN

La inmunoterapia modifica la historia natural del trastorno alérgico, evitando su progresión y previniendo nuevas sensibilizaciones. El objetivo de la investigación fue evaluar los resultados clínicos de la aplicación de la inmunoterapia sublingual con extractos alergénicos Valergen en niños asmáticos sensibilizados y su calidad de vida atendidos en la consulta de alergología en Sancti Spíritus entre marzo de 2019 y enero de 2022. Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal, prospectivo en 45 niños asmáticos entre cinco y 15 años sensibilizados según criterios de selección, asignados a dos grupos de tratamientos con vacuna Valergen DP y Valergen BT durante seis meses. De la muestra seleccionada disminuyeron los valores promedios de los síntomas (8,8); aumentó la necesidad de medicación (29,8); el flujo espiratorio pico disminuyó ligeramente (242,1); la variabilidad decreció (22,9) y mejoró la calidad de vida (6,2). En el registro de evento adverso, según la clasificación predominaron los esperados (70,4 %), tardíos (96,3 %), sistémicos grado I (70,3 %), leves (85,2 %) y causalmente posibles (55,6 %). Se evidenció

mejoría en la mayoría de los pacientes, con buena tolerancia a la pauta recibida, buen perfil de seguridad y mejor calidad de vida.

Palabras claves: ASMA; INMUNOTERAPIA; ÁCAROS.

ABSTRACT

Immunotherapy modifies the natural history of the allergic disorder, avoiding its progression and preventing new sensitizations. The objective of the research was to evaluate the clinical results of the application of sublingual immunotherapy with Valergen allergen extracts in sensitized asthmatic children and their quality of life in the allergology consultation in Sancti Spíritus from March 2019 to January 2022. A descriptive, longitudinal, prospective study was carried out in 45 asthmatic children between five and 15 years of age sensitized according to selection criteria, assigned to two treatment groups with Valergen DP and Valergen BT vaccine for six months. The symptoms decreased in the selected sample (8.8); the need for medication increased (29.8); the peak expiratory flow decreased slightly (242.1); variability decreased (22.9) and quality of life improved (6.2). In the adverse event registry, according to the classification, the expected (70.4 %), late (96.3 %), systemic grade I (70.3 %), mild (85.2 %) and causally possible (55 %) predominated. .6 %). Improvement was evidenced in most of the patients, with good tolerance to the regimen received, a good safety profile, and better quality of life.

Keywords: ASTHMA; IMMUNOTHERAPY; MITES.

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas la inmunoterapia alérgeno-específica adquiere una base científica y se documenta su eficacia mediante estudios controlados rebasando el empirismo inicial. En la actualidad representa el único método curativo y específico de tratamiento. Se justifica cuando el alérgeno no puede ser eliminado del ambiente del paciente a pesar de las medidas de control tomadas para ello (los ácaros del polvo doméstico son un ejemplo claro al respecto) y se realiza con el objetivo de mejorar los síntomas clínicos del paciente, lo que lleva implícito la disminución del consumo de medicamentos. Además modifica la respuesta alérgeno-específica ejerciendo cambios inmunorreguladores en diferentes elementos de la respuesta

alérgica. En primer lugar, en los mecanismos efectores de la respuesta inmediata: los anticuerpos IgE y la actividad de mastocitos y basófilos. (Comité Nacional de Neumología, Comité Nacional de Alergia, Comité Nacional de Emergencia y Cuidados Críticos, Comité Nacional de Familia y Salud Mental. 2021)

Labrada et. al (2022) afirman que durante los últimos años se difundió el uso de la inmunoterapia sublingual en América Latina, especialmente en Brasil y México, en donde reconocidos productores europeos de inmunoterapia sublingual (principalmente de Italia, Dinamarca y España) distribuyen sus preparados. Es utilizada de manera rutinaria en la práctica clínica en varios países europeos, mostrando resultados significativos en el control de los síntomas del asma y en la reducción de la medicación, esta terapéutica, se transforma en una alternativa muy utilizada en lugar de la inmunoterapia subcutánea para el tratamiento del asma bronquial.

Caraballo (2018) sostiene la inmunoterapia consiste en la administración de dosis progresivamente crecientes del alérgeno al que el paciente se haya sensibilizado, tratando de modificar aquellas características clínicas e inmunológicas que provocan en el paciente una respuesta indeseada ante la exposición alérgica mantenida y como propósito alcanzar un estado de tolerancia o hiposensibilización mediante lo cual la respuesta clínica a la exposición alérgica natural resulte leve o ausente

El riesgo de las reacciones adversas de carácter sistémico constituye aún una seria limitación de la inmunoterapia y restringe su uso a servicios especializados de alergología; no obstante, los avances recientes demostrados con la vía sublingual logra una reducción considerable de estos riesgos con una efectividad similar, con el desarrollo actual y uso de vacunas de alérgenos de calidad, bien caracterizadas y estandarizadas biológicamente, se incrementa la eficacia y seguridad de la inmunoterapia existiendo una evidencia probada de la eficacia clínica de la inmunoterapia sublingual en las afecciones alérgicas respiratorias evitando nuevas sensibilizaciones y reducción del riesgo de sufrir asma en pacientes riníticos. (Labrada et. al, 2022)

Situación Problemática

Desde el año 2005 Cuba cuenta con extractos alérgénicos estandarizados en Unidades Biológicas (UB) para uso en la inmunoterapia, lo que garantiza la eficacia y seguridad en el tratamiento, aunque también subsisten un gran número de productos en otras unidades de estandarización que todavía se emplean en la

clínica; esos productos tienen su antecedente desde la década del 60 y estos extractos alergénicos se preparan en diferentes servicios de alergología de Cuba.

Labrada (2018) señaló que los extractos alergénicos Valergen (*Dermatophagoydes pteronyssinus*, *Dermatophagoydes siboney* y *Blomia tropicalis*) desarrollados en el Centro Nacional de Biopreparados (Biocen) son productos estandarizados en Unidades Biológicas (UB); son producidos en instalaciones industriales, de acuerdo a las Buenas Prácticas de Producción de Biológicos, su presentación liofilizada garantiza una estabilidad satisfactoria; este producto tiene registro para uso en pruebas cutáneas de diagnóstico y evaluada la eficacia y seguridad del producto en la inmunoterapia.

Existe información sobre el uso de los productos Valergen en los servicios de alergología pediátricos en Cuba, hasta la fecha hay ausencia de ensayos clínicos en niños, autorizados por el Centro Estatal para el Control de Medicamentos y Equipos Médicos (CECMED), que sostengan mejor su uso desde el punto de vista de los esquemas de dosis y que permitan añadir al Registro de estos fármacos, indicaciones específicas para su uso en infantes. Además “la eficacia en población pediátrica tiene que ser evaluada en ensayos especiales en dicha población y nunca en combinación de niños y adultos”.

En la provincia Sancti Spíritus en el período de enero del 2016 a enero del 2019 se registra una alta prevalencia de niños asmáticos sensibilizados a los ácaros domésticos *Dermatophagoydes pteronyssinus* y *Blomia tropicalis* lo que se evidencia a través de la historia clínica y las pruebas de alergia.

Problema Científico:

¿Qué resultados tiene la respuesta clínica, perfil de seguridad del producto y la calidad de vida de niños asmáticos sensibilizados con la aplicación de la inmunoterapia sublingual con extractos alergénicos *Dermatophagoydes pteronyssinus* y *Blomia tropicalis*?

El *objeto de investigación* lo constituye el proceso de atención integral al paciente asmático, en tanto el *campo de acción* se circunscribe a la administración de inmunoterapia con extractos alergénicos de *Dermatophagoydes pteronyssinus* y *Blomia tropicalis* en niños asmáticos sensibilizados.

El objetivo de la investigación fue evaluar los resultados clínicos de la aplicación de la inmunoterapia sublingual con extractos alergénicos Valergen en niños asmáticos

sensibilizados y su calidad de vida atendidos en la consulta de alergología en Sancti Spíritus entre marzo de 2019 y enero de 2022

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal, prospectivo con niños asmáticos entre cinco y 15 años sensibilizados a ácaros de las especies *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Blomia tropicalis* en el período comprendido entre marzo de 2019 y enero de 2022, con la finalidad de caracterizar los resultados clínicos de la inmunoterapia sublingual con extractos alergénicos de ácaros Valergen y su calidad de vida atendidos en consulta de alergología de la provincia de Sancti Spíritus. La población diana fue el total de pacientes entre cinco y 15 años con diagnóstico de asma bronquial persistente leve y asma bronquial persistente moderada atendido en consulta de alergología, ascendente a 138. En la muestra se incluyeron en el estudio 45 infantes atendidos en consulta de alergología de los municipios Sancti Spíritus, Cabaiguán, Jatibonico, Yaguajay y Trinidad que cumplieron los criterios de selección, estratificados por sexo en 29 niños y 16 niñas y en la reactividad cutánea fueron 19 pacientes con respuesta a *Dermatophagoides pteronyssinus* y 26 pacientes a *Blomia tropicalis*. Se realizó la evaluación final a los seis meses de tratamiento con inmunoterapia.

Inclusión

Pacientes alérgicos asmáticos con una historia clínica positiva de síntomas alérgicos provocados por el polvo de casa, según cuestionario preliminar. Prueba cutánea positiva con el extracto alergénico de *Dermatophagoides pteronyssinus* o *Blomia tropicalis* a 20 000 UB/mL. (A: *Dermatophagoides pteronyssinus* y B: *Blomia tropicalis*). Los pacientes incluidos en el estudio fueron pacientes diagnosticados clínicamente como asmáticos extrínsecos, que según la Cartilla Clínico Terapéutica; clasificados como persistentes leves o moderados de acuerdo a GINA. Edad entre cinco y 15 años. Cualquier género y color de piel. Consentimiento informado por escrito por parte de padres o tutores y asentimiento de niños mayores de ocho años.

Exclusión

Pacientes tratados previamente con inmunoterapia con extractos alergénicos en los dos años anteriores. Pacientes que después de ser entrevistados sean clasificados como asmáticos intermitentes o persistente severos. Pacientes con diagnóstico de

enfermedad autoinmune de cualquier índole. Eccema severo generalizado; enfermedad tumoral; pacientes que usen beta-bloqueadores; antecedentes de trastornos psiquiátricos; falta de cooperación del paciente; pacientes que por lo menos un año antes del estudio requirieran de tratamiento inmunoestimulante o inmunosupresor (exceptuando los corticoesteroides), incluyendo interferones y ciclosporina A. Embarazo y lactancia. Contraindicación de la adrenalina.

Se seleccionaron un grupo de variables con el fin de dar cumplimiento a los objetivos trazados que fueron las siguientes: edad, género, reactividad cutánea, evolución clínica, calidad de vida, tipo de evento adverso, intensidad del evento adverso, tiempo transcurrido para ocurrencia del evento adverso, consecuencia del evento adverso y causalidad del evento adverso.

Se utilizó el muestreo no probabilístico y para la selección 45 pacientes sensibilizados, pero durante el transcurso de la investigación 11 de ellos salieron por diversas causas (tres no comienzan la fase de incremento; uno de ellos debido a que se mudó a otra provincia y los dos restantes presentaron reacciones leves durante la prueba cutánea por lo que sus padres se negaron a continuar en el estudio; la inasistencia a consulta fue otra de las causas de abandono de tratamiento en seis pacientes y en la fase de mantenimiento dos pacientes presentaron crisis frecuentes de asma bronquial), por ello la cifra final fue 34 pacientes.

En este proceso se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de salida:

Pacientes con reacciones sistémicas Tipo I, II y III a la primera dosis del esquema de tratamiento. Pacientes que presenten reacciones adversas sistémicas severas (shock anafiláctico) a cualquier dosis. Pacientes que no respondan adecuadamente a la inmunoterapia, presentando reacciones adversas sistémicas como asma, urticaria o angioedema reincidentes, que no permita llevar a cabo el esquema de tratamiento en un período de tres semanas seguidas en la fase de incremento o dos en la fase de mantenimiento (bisemanal). Inasistencia durante el tratamiento a tres consultas en la fase de incremento o dos consecutivas en la fase de mantenimiento.

Plan de recopilación, procesamiento y análisis de la información.

Los métodos estadístico-matemáticos posibilitaron la captura y resumen de los datos. Se realizó a través del diseño de una base de datos confeccionada en el utilitario Excel del paquete Microsoft Office, previa codificación, posteriormente transcribieron al Paquete de Programas SPSS, en su versión 21, con el que se realizó el procesamiento estadístico para obtener la información. Se confeccionaron

tablas estadísticas en las que se presentaron los resultados; los cuales se describieron de forma cualitativa, se discutieron utilizando una amplia y profunda revisión bibliográfica nacional e internacional y se compararon con los de otros estudios similares, lo que permitió dar cumplimiento a los objetivos, arribar a conclusiones y poder ofrecer recomendaciones.

Consideraciones éticas.

Para la realización de esta investigación y previo a la ejecución y aplicación de los instrumentos a utilizar para la recogida de datos se les explicó a los padres o tutores de los pacientes seleccionados el objetivo que se persigue a fin de obtener su consentimiento para que sus hijos fueran incluidos en dicha investigación, se les explicaron sus características y la importancia de su colaboración para lograr resultados satisfactorios en la evolución de su enfermedad, además, en el caso de los niños mayores de ocho años se le solicitó su asentimiento. Los sujetos participantes fueron informados de cualquier cambio realizado a lo largo de la investigación y se reservaron el derecho de permanecer o retirarse de la misma si lo estimaban conveniente.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Al aplicarse la inmunoterapia con extractos de ácaros Valergen DP y Valergen BT se obtuvieron los resultados que se presentan a continuación.

Se evaluó según la cartilla clínico terapéutica del protocolo del ensayo clínico “Efecto terapéutico y seguridad de las vacunas sublinguales de ácaros del polvo domestico con diferentes regímenes posológicos en niños asmáticos sensibles a esos ácaros” con registro en el CECMEC 445/05-001-13B del año 2017).

La información obtenida indica que para la variable síntomas los resultados fueron favorables durante el seguimiento con disminución de este indicador, lo cual puede guardar relación con el uso de inmunoterapia sublingual con extractos alergénicos de *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Blomia tropicalis*, pues en la literatura revisada se hace referencia reiterada a los efectos terapéuticos beneficiosos de la inmunoterapia sublingual. Sobre inmunoterapia hay una larga lista de ensayos clínicos y metaanálisis controlada a doble ciego con placebo en rinitis y asma, realizados fundamentalmente en las últimas décadas y no dejan lugar a la duda, acerca de eficacia y seguridad de este tratamiento en la enfermedad respiratoria alérgica, tanto administrada por vía subcutánea como sublingual. Recientemente hay

aumento del uso de la inmunoterapia sublingual, a tal efecto con base en ocho metaanálisis que incluyeron estudios clínicos doble ciego y ensayos aleatorios controlados con placebo. (Gómez y Serra. 2019).

Tabla I. Distribución de pacientes tratados con inmunoterapia sublingual con extractos alergénicos de ácaros Valergen según valores promedio de variables funcionales.

Variables evaluadas	Inicio	Seis meses
Síntomas	11,7	8,8
Medicación	11,4	29,8
Síntomas más medicación	35	46,4
Flujo Espiratorio Pico	254,6	242,1
Variabilidad	26	22,9
Índice de Calidad de Vida	5,3	6,2

(Fuente: cartilla clínico terapéutica 2017)

La medición de la variabilidad del flujo espiratorio pico, a través de la espirometría, evalúan la severidad de la limitación del flujo aéreo y pueden confirmar el diagnóstico de asma, cuyos valores de referencia son normal, si el flujo espiratorio pico es superior a 80 % del valor esperado y su variabilidad menor de 20 %. (Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2022) En el estudio no se detectaron mayores cambios, lo que puede guardar relación con varios factores, entre los cuales se encuentra la inclusión del auto-monitoreo a través de un medidor portátil de flujo espiratorio pico, lo cual puede incluir errores de medición por la falta de calibración y otros factores como la capacidad de los niños para realizar su medición. (Perdomo, González y González. 2019).

Los resultados de la presente investigación para la calidad de vida indican que su valor está por encima de cuatro, es decir un grado moderado de limitación o deterioro debido al asma al inicio y a los seis meses muy cercano a siete que representa la mejor puntuación posible y equivale a ninguna limitación coincidiendo con otros estudios. (Rodríguez y del Valle-Monteagudo. 2018).

Según los criterios de mejoría global las evaluaciones a los seis meses de tratamiento manifestaron que la categoría mejor es la más frecuente con valores de 22 pacientes del sexo femenino para un 91,7 % y nueve pacientes del sexo

masculino para un 90 %, la categoría igual tuvo dos pacientes del sexo femenino para un 8,3 % y solo un paciente del sexo masculino para un 10 %. No hubo ningún paciente incluido en la categoría de peor.

Tabla 2. Distribución de los pacientes tratados con inmunoterapia sublingual con extractos alérgicos de ácaros Valergen según criterio de mejoría global.

Criterio de mejoría global	Femenino		Masculino	
	Nº	%	Nº	%
Mejor	22	91,7	9	90
Igual	2	8,3	1	10
Total	24	100	10	100

(Fuente: cartilla clínico terapéutica 2017)

Gómez y Serra (2019) planten que la inmunoterapia sublingual demuestra reducción de los síntomas y la medicación para el asma frente a placebo o la medicación habitual. Los mejores resultados se obtienen en alérgicos a ácaros del polvo, pero no existe suficiente evidencia para otros tipos de alérgenos. Dichos efectos persisten incluso años después de finalizar la inmunoterapia. Recientemente, la inmunoterapia sublingual para el asma alérgica no controlada a ácaros del polvo demuestra efecto en la reducción de las exacerbaciones y en el control del asma y un buen perfil de seguridad. (Pérez, Morera y Hernández, 2019) en su estudio coinciden con reportes de otros autores, sobre intervenciones con inmunoterapia en pacientes asmáticos.

Según la clasificación de la Organización Mundial de la Alergia, la categoría de evento adverso esperado alcanzó 70,4 % y evento adverso inesperado 29,6 %; según el tiempo transcurrido desde su administración 26 eventos fueron tardíos para un 96,3 % y solo un paciente presento un evento inmediato para un 3,7 %, en cuanto a severidad, el 18,5 % fueron locales; 7,4 % sistémicos grado 0; 70,3 % sistémicos grado I y 3,7 % clasificaron como sistémicos grado II, sin que se registraran eventos sistémicos en los grados III y IV.

Para la gravedad (intensidad) los leves tuvieron una frecuencia de 85,2 %, los moderados 14,8 % y no se presentó ningún evento adverso severo. La causalidad entendida como la probabilidad de ocurrencia del evento adverso según el estado de

salud anterior del paciente tuvo el 14,8 % para los probables, un 55,6 % para los posibles, un 7,4 % para los improbables y no relacionados respectivamente y 14,8 % para los no evaluable, sin que se registraran eventos adversos en las restantes categorías de muy probable. Además, todos los eventos adversos fueron clasificados como no graves y no serios.

Tabla 3. Distribución de los pacientes tratados con inmunoterapia sublingual con extractos alérgicos de ácaros Valergen según perfil de seguridad de los eventos adversos.

Categoría	#	% (N=27)
Según concordancia con la información sobre producto		
Esperado	19	70,4
Inesperado	8	29,6
Tiempo transcurrido desde su administración		
Inmediato	1	3,7
Tardío	26	96,3
Severidad		
Local	5	18,5
Sistémico grado 0	2	7,4
Sistémico grado I	19	70,3
Sistémico grado II	1	3,7
Intensidad		
Leve	23	85,2
Moderado	4	14,8
Causalidad		
Probable	4	14,8
Posible	15	55,6
Improbable	2	7,4
No relacionado	2	7,4
No evaluable	4	14,8

(Fuente: cartilla clínico terapéutica 2017)

La autora cree oportuno aclarar que, en varios estudios, así como lo reportado en la Guía Española para el Manejo del Asma (2022) coinciden que los eventos locales tienen mayor registro que los sistémicos, esto difiere con lo encontrado en esta

investigación. La aparición de la reacción con frecuencia se registra en la fase de incremento (23 días), en esta etapa se reportan mayor cantidad de eventos adversos que en la fase de mantenimiento. (Puerto, Uribe, Calvo y Cardona. 2021)

CONCLUSIONES

Los resultados clínicos fueron favorables durante el seguimiento con disminución de los síntomas, el flujo espiratorio pico y la variabilidad; sin embargo, la necesidad de medicación aumentó al comparar los valores iniciales y finales, por lo que se considera la mejoría global de los niños tratados con inmunoterapia por vía sublingual. Los eventos adversos de la inmunoterapia presentados en su mayoría fueron esperados, tardíos, sistémicos grado I, leves y causalmente posibles con relación al producto. Ninguno se clasificó como grave, lo que supone un adecuado perfil de seguridad para el producto. Se evidenció la mejoría en la evaluación de la calidad de vida de los pacientes al completar el estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- Caraballo, L. (2018). *El incremento de las enfermedades alérgicas y su impacto en salud pública*. Rev Medicina, 40 (1), pp. 25-30. Recuperado de <http://revistamedicina.net/ojsanm/index.php/medicinal/article/view/1277>.
- Comité Nacional de Neumología, Comité Nacional de Alergia, Comité Nacional de Emergencia y Cuidados Críticos, Comité Nacional de Familia y Salud Mental. (2021). *Guía de diagnóstico y tratamiento: asma bronquial en niños mayores de 6 años. Actualización 2021*. Arch Argent Pediatr; 119(4), pp. S123-S158.
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. (2022) Recuperado de <https://ginasthma.org>.
- Gómez, A., Serra J. (2019). Inmunoterapia en asma. Rev Asma, 4(1); 26-30. Recuperado de <http://www.seprcontenidos.es/revista3/index.php/article/view/157/218>.
- Guía Española para el Manejo del Asma (2022) (GEMA 5.2) Recuperado de www.gemasma.com.
- Labrada, A. (2018). Desarrollo a ciclo completo de las primeras vacunas estandarizadas de alérgenos de ácaros para la inmunoterapia del asma en Cuba [Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias

- de la Salud]. Recuperado de http://tesis.repo.sld.cu/145/2/Alexis_Labrada_.pdf.
- Labrada, A., Russo, M., Castro, R.L., Puerta, L., Ramírez, W., Mateo M., Álvarez, M., et al. (2022). Progress in the immunobiologic, molecular and clinical characterization of *Blomia tropicalis* allergens. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba*, 12(1). Recuperado de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-01062022000100029&lng=es&tlng=en.
- Perdomo, Y., González, Á.T., González, Á. (2019). Inmunoterapia con vacunas Valergen por vía sublingual en asmáticos de Cabaiguán, Sancti Spíritus. *Revista Información Científica*, 97(4), pp.766-776.
- Puerto, JA., Uribe, S., Calvo, V., Cardona R. (2021). Efecto de la inmunoterapia con alérgenos específicos en pacientes pediátricos con asma atendidos en una institución de salud de Colombia. *Biomed*, 41(3), pp. 481-492. Available from. Recuperado de http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572021000300481&lng=en. Epub Sep 22, 2021. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5673>.
- Rodríguez, O., del Valle-Monteagudo., N. (2018). Inmunoterapia con extractos industriales de ácaros domésticos en niños menores de 5 años de edad con rinitis y asma. *Vaccimonitor*, 27(2), pp. 61-66. Recuperado de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-028X2018000200004&lng=es.
- Sánchez, JP. (2019). La calidad de vida en pacientes con rinoconjuntivitis y/o asma alérgica en tratamiento con Inmunoterapia y sin ella. [Tesis]. Castelló de la Plana: Universidad Jaume I. Recuperado de http://repositori.uji.es/xmlui/bitstream/handle/10234/176736/TFG_2018_SanchezNunez_JuanPablo.pdf?sequence=1&isAllowed=y.

Recibido: 3 de enero del 2023

Aprobado: 23 de mayo del 2023