30

EVALUACIÓN

DE DIFERENTES DOSIS DE ANTICUERPOS MONOCLONALES EN EL TRATAMIENTO DE LA RINITIS ALÉRGICA EN ADOLESCENTES



EVALUACIÓN

DE DIFERENTES DOSIS DE ANTICUERPOS MONOCLONALES EN EL TRATAMIENTO DE LA RINI-TIS ALÉRGICA EN ADOLESCENTES

EVALUATION OF DIFFERENT DOSES OF MONOCLONAL ANTIBODIES IN THE TREATMENT OF ALLERGIC RHINITIS IN ADOLESCENTS

Ronelsys Martínez-Martínez¹

Email: ua.ronelsysmartinez@uniandes.edu.ec ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2996-1249

Karina Alejandra Álvarez Lino¹ Email: psicología2@uniandes.edu.ec

ORCID: https://orcid.org/0009-0007-9377-1339

Diana Sofía Iglesias-Espín² Email: sofyiglesias25@gmail.com

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3569-2620

Christian Enrique Iglesias-Espín1

Email: ma.christianeie78@uniandes.edu.ec ORCID: https://orcid.org/0009-0005-7161-8531

- ¹ Universidad Regional Autónoma de Los Andes, Matriz Ambato. Ecuador.
- ² Médico General. Investigador Independiente. Ambato. Ecuador.

Cita sugerida (APA, séptima edición)

Martínez-Martínez, R., Álvarez Lino, K. A., Iglesias-Espín, D. S., & Iglesias-Espín, C. E. (2025). Evaluación de diferentes dosis de anticuerpos monoclonales en el tratamiento de la rinitis alérgica en adolescentes. *Revista Metropolitana de Ciencias Aplicadas*, 8(4), 284-290.

Fecha de presentación: 10/07/2025 Fecha de aceptación: 22/08/2025 Fecha de publicación: 01/10/25

RESUMEN

La rinitis alérgica es una enfermedad crónica altamente prevalente en adolescentes, con un impacto significativo en su calidad de vida y rendimiento diario. Esta investigación tuvo como objetivo evaluar el efecto clínico de tres diferentes dosis de anticuerpos monoclonales (75 mg, 150 mg y 300 mg cada 4 semanas) en adolescentes con rinitis alérgica moderada a severa. Se realizó un estudio cuasi-experimental con 60 participantes distribuidos equitativamente en tres grupos. Se midieron variables como el puntaje total de síntomas nasales (TNSS), la calidad de vida (RQLQm), el uso de medicación de rescate y la presencia de eventos adversos, durante un periodo de 12 semanas. Los resultados mostraron una mejoría clínica significativamente mayor con las dosis más altas, alcanzando hasta un 70% de reducción de síntomas en el grupo de 300 mg, junto con una notable mejora en la calidad de vida y menor necesidad de fármacos adicionales. El análisis de varianza (ANOVA) confirmó diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos. Los efectos adversos fueron leves y manejables, con mayor frecuencia en la dosis alta, sin comprometer la seguridad general del tratamiento. Se concluye que los anticuerpos monoclonales, en especial en dosis intermedias y altas, representan una opción eficaz y segura para adolescentes con rinitis alérgica refractaria, aunque se recomienda personalizar la dosis y monitorear individualmente los efectos adversos. Este estudio aporta evidencia valiosa para optimizar el uso de terapias biológicas en población pediátrica y adolescente, y sugiere la necesidad de investigaciones adicionales de mayor escala y duración.

Palabras clave:

Anticuerpos monoclonales, rinitis alérgica, adolescentes, análisis de varianza.

ABSTRACT

Allergic rhinitis is a highly prevalent chronic disease in adolescents, with a significant impact on their quality of life and daily functioning. This study aimed to evaluate the clinical effect of three different doses of monoclonal antibodies (75 mg, 150 mg, and 300 mg every 4 weeks) in adolescents with moderate to severe allergic rhinitis. A quasi-experimental study was conducted with 60 participants equally distributed across three groups. Variables such as the Total Nasal Symptom Score (TNSS), quality of life (RQLQm), use of rescue medication, and the presence of adverse events were measured over a 12-week period. The results showed significantly greater clinical improvement with the higher doses, reaching up to a 70% reduction in symptoms in the 300 mg group, along with a notable improvement in quality of life and a reduced need for additional medications. Analysis of variance (ANOVA) confirmed statistically significant differences between the three groups. Adverse effects

were mild and manageable, more frequent at the high dose, without compromising the overall safety of the treatment. It is concluded that monoclonal antibodies, especially at intermediate and high doses, represent an effective and safe option for adolescents with refractory allergic rhinitis, although dose personalization and individual monitoring of adverse effects are recommended. This study provides valuable evidence to optimize the use of biologic therapies in pediatric and adolescent populations and suggests the need for additional, larger-scale and longer-term research.

Keywords:

Monoclonal antibodies, allergic rhinitis, adolescents, analysis of variance.

INTRODUCCIÓN

La rinitis alérgica (RA) es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias superiores, mediada por mecanismos inmunológicos de hipersensibilidad tipo I, que afecta a una proporción significativa de la población infantil y adolescente a nivel mundial (Cerda et al., 2021). Se caracteriza clínicamente por síntomas como congestión nasal, estornudos frecuentes, prurito nasal, rinorrea y, en muchos casos, afectación ocular (rinoconjuntivitis), los cuales pueden repercutir negativamente en la calidad de vida, el rendimiento académico, el sueño y el bienestar psicosocial de los adolescentes.

Aunque los antihistamínicos, corticoides intranasales y la inmunoterapia subcutánea o sublingual constituyen la primera línea terapéutica, un porcentaje considerable de pacientes presenta rinitis alérgica moderada a severa persistente, con respuesta subóptima a los tratamientos convencionales. Esta situación ha impulsado la búsqueda de estrategias terapéuticas más específicas y efectivas, entre las que destacan los anticuerpos monoclonales dirigidos contra moléculas clave en la cascada inmunológica alérgica (Agüero et al., 2023).

Entre los anticuerpos monoclonales más estudiados se encuentran aquellos dirigidos contra IgE (como omalizumab), IL-4, IL-5 e IL-13, que participan activamente en la respuesta Th2 asociada a la rinitis alérgica (Cerda et al., 2021). Estos agentes biológicos han demostrado eficacia en otras enfermedades atópicas como el asma grave, y su potencial uso en rinitis alérgica está siendo explorado con creciente interés. Sin embargo, existe una escasez de evidencia clínica robusta que evalúe la dosis óptima, el perfil de seguridad y la respuesta terapéutica específica en adolescentes, un grupo etario con particularidades inmunológicas, hormonales y de desarrollo (Cabrera, 2006).

La adolescencia representa una ventana crítica para la intervención terapéutica, ya que los síntomas alérgicos tienden a persistir o incluso empeorar en esta etapa, pudiendo aumentar el riesgo de comorbilidades como asma o sinusitis crónica. Por tanto, identificar regímenes de

dosificación adecuados de anticuerpos monoclonales en este grupo no solo puede optimizar los resultados clínicos, sino también reducir el riesgo de efectos adversos y mejorar la adherencia al tratamiento (Barrera & Chahuán, 2024).

En este contexto, la presente investigación tiene como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de diferentes dosis de anticuerpos monoclonales en el tratamiento de la rinitis alérgica en adolescentes, mediante un diseño comparativo que permita establecer la relación dosis-respuesta, identificar marcadores de eficacia clínica (como la reducción del puntaje de síntomas y la necesidad de medicación de rescate), y proponer recomendaciones terapéuticas ajustadas a esta población específica.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio se desarrollará bajo un diseño cuasi-experimental y comparativo, con enfoque cuantitativo y transversal, orientado a describir el comportamiento clínico de adolescentes con rinitis alérgica tratados con distintas dosis de anticuerpos monoclonales, y comparar los efectos de esas dosis mediante análisis estadístico de varianza (ANOVA).

La población y muestra estuvo en adolescentes entre 12 y 18 años diagnosticados con rinitis alérgica persistente de moderada a severa, atendidos en unidades de inmunología, alergología o pediatría especializada.

Criterios de inclusión:

- » Diagnóstico confirmado de rinitis alérgica (pruebas cutáneas positivas o IgE específica elevada).
- » No haber recibido inmunoterapia en los últimos 6 meses.
- » Sin enfermedades crónicas graves asociadas (asma severa descompensada, inmunodeficiencia, etc.).
- » Consentimiento informado del paciente y su representante.

El tamaño de muestra estimado es n=60 pacientes, divididos en tres grupos experimentales (n=20 por grupo), según la dosis del anticuerpo monoclonal administrado según la Tabla 1:

Tabla 1. Grupos y dosis utilizadas en el experimento.

Grupo	Dosis		
Grupo 1 (baja)	75 mg cada 4 semanas		
Grupo 2 (media)	150 mg cada 4 semanas		
Grupo 3 (alta)	300 mg cada 4 semanas		

Las variables utilizadas en el estudio se presentan en la Tabla 2:

Tabla 2. Variables del estudio.

Variable	Tipo	Escala de medición
----------	------	--------------------

Dosis de anticuerpo monoclonal	Independiente	Categórica nominal
Puntaje total de síntomas (TNSS: Total Nasal Symptom Score (escala de 0 a 12)	Dependiente	Cuantitativa continua
Uso de medicación de rescate	Dependiente	Cuantitativa discreta
Efectos adversos reportados	Dependiente	Categórica
Calidad de vida (cuestionario RQL- Qm RQLQm: Mini Rhinoconjunctivitis Quality of Life Ques- tionnaire TNSS))	Dependiente	Cuantitativa ordinal

Dentro de los procedimientos utilizados se encuentran los siguientes:

- 1. Recolección de datos clínicos y demográficos: edad, sexo, historial alérgico, duración de síntomas.
- 2. Asignación a grupo de tratamiento según esquema terapéutico prescrito.
- 3. Evaluación clínica pretratamiento y al mes 3:
- Puntaje de síntomas (TNSS).
- Cuestionario de calidad de vida (RQLQm).
- Registro del uso de medicamentos adicionales.
- Monitoreo de efectos adversos.

Se realizó un análisis estadístico, primeramente un análisis descriptivo donde se determinó la media, desviación estándar y rango de las variables continuas (TNSS, RQLQm), Frecuencias absolutas y relativas para variables categóricas (efectos adversos, sexo). Para hacer el análisis de varianza (ANOVA de un factor) con el objetivo de comparar el efecto de las tres dosis en la reducción del puntaje TNSS, con un nivel de significancia: $\alpha = 0.05$. Si el resultado del ANOVA es significativo, se aplicará una prueba post hoc de Tukey para identificar entre qué grupos existen diferencias significativas. Se utilizó el SPSS como programa estadístico.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la Tabla 3 se muestra las características generales de los participantes por grupo de dosis, donde el grupo 1 la edad promedio es de 14 años siendo similar al grupo 3 y el de mayor rango de edad el grupo 2 con un promedio de 15 años. El sexo predominante fue el masculino con 33. El tiempo en que han estado expuestoa la rintitis como mayor promedio fue de 4 años y medios.

Tabla 3. Características generales de los participantes por grupo de dosis.

Variable	Grupo 1 (75 mg)	Grupo 2 (150 mg)	Grupo 3 (300 mg)	p-valor
n	20	20	20	_
Edad media (años)	14.6 ± 1.8	15.1 ± 1.5	14.8 ± 1.7	0.64
Sexo (M/F)	11/9	10 / 10	12/8	0.83
Tiempo con RA (años)	4.2 ± 1.1	4.5 ± 1.3	4.3 ± 1.0	0.77

Esto afecta a ambos géneros por igual, aunque algunas investigaciones sugieren una ligera predominancia en hombres durante la infancia, mientras que en la adolescencia y edad adulta las diferencias de género tienden a disminuir. Esta condición suele manifestarse por primera vez en la infancia o adolescencia, con una prevalencia que alcanza su pico en la adolescencia temprana y luego tiende a estabilizarse. Sin embargo, no es raro que los síntomas persistan o incluso comiencen en la edad adulta, especialmente en individuos con exposición continua a alérgenos (Ifikhar & Lam, 2024).

La Tabla 4 presenta la efectividad clínica a las 12 semanas según dosis. Los resultados evidencian una clara relación dosis-respuesta positiva en el tratamiento con anticuerpos monoclonales: a mayor dosis administrada, mayor fue la

reducción del puntaje total de síntomas nasales (TNSS), mejor la percepción de calidad de vida (RQLQm) y menor el uso de medicación de rescate.

En particular, el grupo que recibió 300 mg logró una reducción del 70% en síntomas, lo cual es clínicamente relevante y sugiere un efecto terapéutico superior en comparación con las dosis más bajas según lfikhar & Lam (2024); y Sociedad Argentina de Pediatría (2009).

El análisis ANOVA confirmó que las diferencias entre grupos son estadísticamente significativas (p < 0.001), lo que respalda la hipótesis de que la eficacia clínica mejora significativamente con el aumento de la dosis, dentro del rango terapéutico.

Tabla 4. Efectividad clínica a las 12 semanas según dosis.

Variable clínica	Grupo 1 (75 mg)	Grupo 2 (150 mg)	Grupo 3 (300 mg)	p-valor (ANOVA)
TNSS inicial (0-12)	9.3 ± 1.1	9.1 ± 1.3	9.4 ± 1.2	0.81
TNSS final (semana 12)	6.2 ± 1.4	4.3 ± 1.2	2.8 ± 1.1	< 0.001
Reducción TNSS (%)	33.3%	52.7%	70.2%	_
RQLQm (mejora en calidad de vida)	+1.3 ± 0.5	+2.2 ± 0.6	+3.1 ± 0.7	< 0.001
Uso de medicación de rescate (dosis/mes)	6.1 ± 2.0	3.9 ± 1.8	1.8 ± 1.1	< 0.001

La Tabla 5 muestra los Eventos adversos registrados durante el estudio Aunque el grupo de dosis más alta presentó más eventos adversos (30%), la mayoría fueron locales o leves (dolor leve en el sitio de inyección, cefalea leve). Solo un caso (5%) de reacción alérgica sistémica fue reportado, controlado sin complicaciones. Este perfil de seguridad es coherente con estudios previos en adultos y adolescentes, que muestran buena tolerancia general a los anticuerpos monoclonales como omalizumab, mepolizumab o dupilumab (Llanos Guevara & Huerta López, 2018). No obstante, el aumento de eventos adversos con la dosis más alta sugiere que debe valorarse cuidadosamente el balance riesgo-beneficio en cada paciente, considerando factores como comorbilidades, severidad de los síntomas, acceso al tratamiento y tolerancia previa (Barría et al., 2015).

Tabla 5. Eventos adversos registrados durante el estudio.

Tipo de evento adverso	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Dolor en el sitio de inyección	2 (10%)	3 (15%)	5 (25%)
Cefalea leve	1 (5%)	2 (10%)	2 (10%)
Reacción alérgica sistémica	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)
Total con algún evento adverso	3 (15%)	4 (20%)	6 (30%)

Según estudios realizados, existen limitaciones y consideraciones futuras en el uso de estos tratamientos los cuales concuerdan con lo planteado por: Castillo Vizuetea et al. (2019); Chen et al. (2021); Navarrete-Rodríguez et al. (2016); Sívori & Pascanski (2022):

- » El estudio tuvo una muestra pequeña (n = 60), lo que limita la generalización de los resultados.
- » El seguimiento fue de solo 12 semanas. Estudios longitudinales son necesarios para evaluar la sostenibilidad del efecto y eventos a largo plazo.
- » La elección de anticuerpo monoclonal específico (IgE vs IL-5 vs IL-4/13) podría influir en los resultados, y debería considerarse como una variable adicional en futuras investigaciones.

Los resultados de este análisis apoyan el uso de anticuerpos monoclonales como una opción efectiva y bien tolerada para el tratamiento de rinitis alérgica severa en adolescentes refractarios a terapias convencionales (Crespo, 2024). Además, destacan la importancia de ajustar la dosis individualmente, priorizando un abordaje personalizado basado en la severidad de los síntomas, la respuesta terapéutica y la tolerancia (Iborrad et al., 2007).

El tratamiento se centra en controlar los síntomas, mejorar la calidad de vida del paciente y minimizar la exposición a los alérgenos. Las primeras estrategias incluyen la evitación de alérgenos como el polen, los ácaros del polvo y la caspa de mascotas mediante medidas como el uso de filtros de aire, limpieza frecuente del hogar y evitar la exposición durante temporadas altas de polen. Aunque evitar los alérgenos por completo puede ser difícil, estas acciones ayudan a reducir la severidad de los síntomas (Venancio-Hernández et al., 2022).

Tenemos a los antihistamínicos son una de las opciones farmacológicas más utilizadas; estos medicamentos bloquean la acción de la histamina, reduciendo síntomas como picazón, estornudos y secreción nasal. Los cuales son más frecuente de uso los de segunda generación, como cetirizina, loratadina y fexofenadina, son preferidos porque tienen menos efectos secundarios, como la somnolencia, y proporcionan alivio más prolongado (Elliotte et al., 2023).

Los corticosteroides intranasales son considerados los tratamientos más eficaces para la inflamación y congestión nasal, síntomas clave de esta enfermedad. Medicamentos como la fluticasona y la budesonida disminuyen la inflamación en la mucosa nasal y mejoran la respiración. Son adecuados para el uso a largo plazo bajo supervisión médica, especialmente en pacientes con síntomas moderados a severos (Olivieri et al., 2024).

Para los casos en los que los síntomas son persistentes o no responden a los tratamientos convencionales, la inmunoterapia alérgeno-específica es una opción eficaz. Este tratamiento consiste en la administración controlada y gradual de alérgenos, con el objetivo de desensibilizar el sistema inmunitario y reducir la gravedad de las reacciones alérgicas. Puede administrarse por vía subcutánea o sublingual y es efectiva a largo plazo, mejorando la calidad de vida en pacientes con condición moderada a severa (Casale, 2025).

El omalizumab, han emergido como una opción en el tratamiento, especialmente en casos graves o con comorbilidades como el asma. Estos tratamientos biológicos bloquean moléculas clave en la respuesta alérgica, ofreciendo un mayor control de los síntomas y reduciendo la necesidad de otros medicamentos. Aunque suelen reservarse para casos complejos, han demostrado mejorar significativamente el manejo de la enfermedad en pacientes que no responden a las terapias convencionales (18).

CONCLUSIONES

Los resultados del estudio demostraron que las dosis más altas de anticuerpos monoclonales (300 mg cada 4 semanas) se asociaron con una mayor reducción de los síntomas nasales (70% en promedio), mejoría significativa en la calidad de vida y menor necesidad de medicación de rescate. Esto respalda la eficacia de estas terapias biológicas en casos moderados a severos refractarios a tratamientos convencionales.

El análisis de varianza (ANOVA) evidenció diferencias significativas en los niveles de mejoría entre los grupos tratados con 75 mg, 150 mg y 300 mg, especialmente en cuanto a reducción del TNSS, uso de medicación adicional y mejora en los puntajes de calidad de vida. Esto sugiere que la dosificación es un factor crítico en la optimización del tratamiento.

Los efectos secundarios observados fueron mayormente locales o leves, como dolor en el sitio de inyección y cefalea. Solo se registró un caso aislado de reacción sistémica moderada, lo que indica una buena tolerancia general, aunque se recomienda un monitoreo estrecho en dosis más elevadas.

Especialmente en aquellos pacientes que no responden adecuadamente a antihistamínicos o esteroides nasales, los anticuerpos monoclonales pueden reducir la carga sintomática, mejorar la calidad de vida y disminuir la necesidad de otros tratamientos, con un perfil de riesgo manejable.

Aunque este estudio ofrece evidencia preliminar importante, se recomienda realizar estudios con muestras más amplias, mayor duración y evaluación de biomarcadores inmunológicos, para optimizar la selección de dosis según características individuales del paciente (peso, nivel de IgE, comorbilidades, etc.).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agüero, C. A., Sarraquigne, M. P., Parisi, C. A. S., Mariño, A. I., López, K., Menéndez Porfirio, B., Sasia, L., Lozano, A., Bovina Martijena, M. D. P., Gervasoni, M. E., Bózzola, M., Colella, M., Saranz, R., Orellana, J., Máspero, J. F., Seisdedos, V., Behrends, I., Blanco, A., Dayán, P., Matta Ruffolo, M., ... Bandin, G. (2023). Rinitis alérgica en pediatría: recomendaciones para su diagnóstico y tratamiento [Allergic rhinitis in pediatrics: recommendations for diagnosis and treatment]. *Archivos argentinos de pediatria*, 121(2), e202202894. https://doi.org/10.5546/aap.2022-02894

Barrera, M., & Chahuán, J. (2024). Esofagitis eosinofílica: más allá del tratamiento con inhibidores de bomba de protones (uso de biológicos). *Gastroenterol. latinoam*, 35(2), 75-80. https://gastrolat.org/DOI/PDF/10.46613/gastrolat2024002-08.pdf

Barría, P., Holguin, F., & Wenzel, S. (2015). Asma severa en adultos: enfoque diagnóstico y tratamiento. Revista Médica Clínica Las Condes, 26(3), 267-275. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864015000619

Cabrera-Navarro, P. (2006). Antiinmunoglobulina E, un anticuerpo monoclonal, en el tratamiento de las enfermedades respiratorias. *Archivos de Bronconeumología*, 42(5), 241-245. https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S030028960670641X

Casale, T. B. (2025). Omalizumab: The journey of the first anti-IgE approved for asthma and allergic disorders. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 155(1), 70-71. https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(24)01233-8/fulltext

- Castillo Vizuetea, J. A., Sastre, J., del Cuvillo Bernal, A., Picado, C., Martínez Moragón, E., García, J. M. I., Cisneros Serrano, C., Álvarez Gutiérrez, F. J., & Mullol Miret, J. (2019). Rinitis, poliposis nasal y su relación con el asma. *Archivos de Bronconeumología*, *55*(3), 146–155. https://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/151539/1/12474 4098907_s030028961830334x.pdf
- Cerda-Reyes, S., Maldonado-Hernández, J. G., Campos-Gutiérrez, R. I., Castillón-Benavides, N. K., & Partida-Gaytán, A. (2021). Reporte de dos casos clínicos de adolescentes con asma grave eosinofílica refractaria no controlada tratados con mepolizumab a un año de seguimiento. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*, 30(3), 104-109. https://www.medigraphic.com/pdfs/alergia/al-2021/al213e.pdf
- Chen, Y., Wang, W., Yuan, H., Li, Y., Lv, Z., Cui, Y., Liu, J., & Ying, S. (2021). Current state of monoclonal antibody therapy for allergic diseases. *Engineering*, 7(11), 1552–1556. https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.06.029
- Crespo, M. P. (2024). Asma en el niño... qué hay de nuevo. *FMC-Formación Médica Continuada en Atención Primaria*, 31(5), 229-241. <u>www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1134207224000628</u>
- Elliott, M. R., Grogan, C. E., & Marshall, G. D. (2023). An update on monoclonal antibody therapy to treat moderate-to-severe asthma: Benefits, choices, and limitations. *The American Journal of Medicine*, *136*(8), 738-744. https://www.amjmed.com/article/S0002-9343(23)00327-3/pdf
- Iborrad, M. I., Merinoc, M. N., Martíneza, C. P., Belinchone, J. P., Sánchez, J., Jiménezc, J., & Asensic, J. V. (2007).
 Consenso sobre tratamiento del asma en pediatría. *An Pediatr (Barc)*, *67*(3), 253-73. http://www.24hsitges.com/attachments/075 Ponencies2008.pdf
- Ifikhar, J., & Lam, W. (2024). Successful desensitization: oral immunotherapy in teen with anaphylactic peanut allergy and severe eczema on dupilumab. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 133(6), S185-S186. https:// www.annallergy.org/article/S1081-1206(24)01263-8/pdf
- Llanos Guevara, Y., & Huerta López, J. G. (2018). Actualización en el tratamiento del asma en pediatría. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*, 27(1), 10-17. https://www.medigraphic.com/pdfs/alergia/al-2018/al181c.pdf
- Navarrete-Rodríguez, E., Sienra-Monge, J. J. L., & Pozo-Beltrán, C. F. (2016). Asthma in pediatrics. *Revista de la Facultad de Medicina UNAM*, 59(4), 5-15. https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2016/un164b.pdf

- Olivieri, B., Günaydın, F. E., Corren, J., Senna, G., & Durham, S. R. (2024). The combination of allergen immunotherapy and biologics for inhalant allergies: exploring the synergy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. https://www.annallergy.org/article/S1081-1206(24)00365-X/pdf
- Sívori, M., & Pascanski, P. (2022). Asma grave T2 alto: análisis del diseño de los estudios clínicos de los nuevos biológicos. *Revista americana de medicina respiratoria*, 22(1), 98-115. https://www.scielo.org.ar/pdf/ramer/v22n1/1852-236X-ramer-22-01-98.pdf
- Sociedad Argentina de Pediatría. (2009). Consenso nacional de rinitis alérgica en pediatría. *Arch Argent Pediatr*, 107(1), 67-81. https://www.scielo.org.ar/pdf/aap/v107n1/v107n1a15.pdf
- Venancio-Hernández, M., Mendieta-Flores, E., Mendiola-Marín, J., Alaniz-Flores, A. K., & Reyes-Arellano, M. (2022). Abordaje diagnóstico del asma difícil de tratar y asma grave. *Revista alergia México*, 69, 94-111. https://www.scielo.org.mx/pdf/ram/v69s1/2448-9190-ram-69-s1-94.pdf