

ORIGINAL

Recibido: 04/03/2021 | Aceptado: 22/22/09/2021

Intervención con inmunoterapia específica bacteriana en pacientes con infecciones recurrentes.

Intervention with Specific Bacterial Immunotherapy in Patients with Recurrent Infections.

Elisa Ailin González Núñez [elisa.gonzalez@nauta.cu] 
Residente de Alergia.
Policlínico "Gustavo Aldereguía Limas". Las Tunas, Cuba.

Maura Ávila Castro [maura.a19@nauta.cu] 
Especialista de Primer Grado en Alergia. Asistente.
Policlínico "Gustavo Aldereguía Limas". Las Tunas, Cuba.

Norma Francisca Montes de Oca Escobar [norma@ltu.sld.cu] 
Especialista de Segundo Grado en Farmacología. Prof. Auxiliar.
Universidad de Ciencias Médicas. Las Tunas, Cuba.

Resumen

Se realizó un estudio de intervención cuasi experimental, en la consulta del servicio de alergia del Policlínico Gustavo Aldereguía Lima del municipio Las Tunas, en el período comprendido entre septiembre 2019 a marzo 2021 con el objetivo de evaluar la eficacia de la inmunoterapia bacteriana en el tratamiento del paciente atópico con infecciones recurrentes en la práctica clínica habitual. La muestra estuvo conformada por 114 pacientes en las edades comprendidas entre 5 a 59 años. Los pacientes se sometieron a terapia bacteriana alérgeno específica y se siguieron durante un año. Se estableció el nivel de control de la enfermedad al inicio del tratamiento y en cada consulta de seguimiento como medida de eficacia y se describieron los principales efectos adversos asociados. En el estudio predominaron los pacientes entre 10-19 años para un 30,70%. El 43,86% de los pacientes estudiados presentaban antecedentes de asma bronquial, siendo esta la entidad más reportada en nuestra investigación seguida en orden de prevalencia la rinitis alérgica con 39 casos. La infección recurrente más



observada fue la faringoamigdalitis con un 53,5% y el germen más frecuente aislado fue el estreptococo para un 40,3%. Los resultados obtenidos permiten afirmar que la inmunoterapia bacteriana específica tiene un buen perfil de eficacia y seguridad, lográndose en las últimas determinaciones un 25,87 y solo el 11,4% presentó reacciones adversas locales leves.

Abstract

A quasi-experimental intervention study was carried out in the consultation of the allergy service of the Gustavo Aldereguía Lima Polyclinic of the Las Tunas municipality, in the period from September 2019 to March 2021 with the aim of evaluate the efficacy of bacterial immunotherapy in the treatment of the atopic patient with recurrent infections in routine clinical practice. The sample consisted of 114 patients between the ages of 5 and 59 years. The patients underwent allergen-specific bacterial therapy and were followed for one year. The level of disease control was established at the start of treatment and at each follow-up visit as a measure of efficacy, and the main associated adverse effects were described. In the study, patients between 10-19 years predominated for 30,70%. 43,86% of the patients studied had a history of bronchial asthma, this being the most reported entity in our research followed in order of prevalence allergic rhinitis with 39 cases. The most common recurrent infection was pharyngotonsillitis with 53, 5% and the most frequent germ isolated was streptococcus for 40,3%. The results obtained allow us to affirm that specific bacterial immunotherapy has a good efficacy and safety profile, reaching 25, 87 in the last determinations and only 11, 4% presented mild local adverse reactions.

Palabras clave: inmunoterapia; faringoamigdalitis; asma bronquial.

Keywords: immunotherapy; pharyngotonsillitis; bronchial asthma.



Introducción

“La incidencia y prevalencia de las enfermedades alérgicas está incrementándose de manera dramática, de tal forma que hay autores que la clasifican como la epidemia del siglo XXI”. (Pawankar, Canonica, Holgate y Lockey, 2012). Estos autores consideran que las razones de este incremento son solo parcialmente conocidas, si bien es cierto que tradicionalmente las alergias fueron consideradas enfermedades propias de países industrializados, actualmente ha quedado claro que representa un importante problema de salud en todo el mundo.

Cuba no ha quedado al margen de esta situación, por lo que las autoridades sanitarias invierten gran parte de sus esfuerzos con el objetivo de revertir esa tendencia, no solo por sus elevados costes económicos directos e indirectos, sino por la afectación de la calidad de vida de los pacientes. La gran variabilidad en la localización e intensidad de las reacciones de hipersensibilidad, así como la antígeno-dependencia de la misma, determina la numerosa lista de entidades englobadas dentro de la categoría de alergias, donde el Asma Bronquial ocupa un lugar preponderante tanto por su incidencia como por su potencial invalidante. (Boulet, Bateman, Brusselle, Cruz, FitzGerald, Inove y Sheikh, 2019).

A pesar de las especificidades propias de cada patología alérgica, se reconoce que este grupo de enfermos es susceptible a las infecciones repetidas de las vías aéreas (Hernández, Rodríguez, Machín, García y Prat, 2015). Su papel fisiopatogénico es dual, por una parte, puede ser causa desencadenante y agravante de las crisis alérgicas, pero la exposición mantenida a estas infecciones puede convertirse en un evento sensibilizante (Campell y Kemp, 1997). Una vez que el individuo ha sido sensibilizado, posteriores exposiciones al antígeno que dio origen (u otro con características moleculares similares), desencadena los mecanismos inmunes que dan lugar a



la respuesta alérgica, perpetuando de esta manera la sintomatología y complejizando el abordaje terapéutico. (López, Huerta y Frías, 2017).

La inmunoterapia bacteriana está indicada en cuadros infecciosos y/o inflamatorios de tipo bacteriano recurrentes o que responden mal al tratamiento convencional con antibióticos. Estas vacunas se emplean como inmunomoduladores para prevenir infecciones en pacientes inmunocompetentes, pero su utilización en pacientes inmunocomprometidos es cada vez mayor. (Wholey, Kochan, Storck y Dawid, 2016). La literatura médica reporta su uso en el tratamiento de infecciones respiratorias recurrentes faringoamigdalitis, especialmente FAAR (faringoamigdalitis aguda recurrente), otitis media y/o serosa, adenoiditis, sinusitis y rinitis y en otras patologías como el asma intrínseca. (Martín, Quezada y Becerril, 2016).

Durante las últimas dos décadas Cuba ha mantenido un desarrollo alentador en la obtención de extractos alérgicos industriales derivados de ácaros, hongos, pólenes y alimentos. Pese al desarrollo de una industria especializada en este campo los extractos bacterianos todavía carecen de una línea de producción industrial estable con estándares certificados en su elaboración. (Rodríguez y Reyes, 2015, p.131)

Por tales razones, este trabajo persigue el objetivo de evaluar la eficacia de la inmunoterapia bacteriana en el tratamiento del paciente atópico con infecciones recurrentes en la práctica clínica habitual de los servicios de alergia del Policlínico Gustavo Aldereguia Lima de Las Tunas.

Población y muestra

A los efectos de esta investigación se aplica una estrategia de intervención que se llevó a cabo en la consulta provincial de alergia del Policlínico Gustavo Aldereguia Lima del municipio Las Tunas, en el período comprendido entre septiembre 2019 a marzo 2021.



El universo estuvo constituido por 254 pacientes con diagnóstico de infecciones respiratorias recurrentes, atendidos en la consulta de alergia y la muestra estuvo conformada por 114 pacientes en las edades comprendidas entre 5 a 59 años que, cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, solicitando el consentimiento informado a todos los incluidos en el estudio, en el caso de pacientes menores de edad, fue concedido por sus padres y/o tutores legales.

Para el diagnóstico de infecciones respiratorias recurrentes se utilizaron los siguientes criterios diagnósticos:

Criterios diagnósticos de infecciones recurrentes:

1.1 Criterios de Infección Recurrente en el menor de 18 años (propuesto por criterios de expertos del Grupo de Patología Infecciosa de España: (García, Alvarez y Rodríguez, 2008).

- 2 o más infecciones graves en un año.
- 3 o más infecciones respiratorias bacterianas en localizaciones distintas en un año.
- Infecciones que requieren el uso de antibióticos durante 2 meses en un año.

1.2 Criterios de Infección Recurrente en el mayor de 18 años (Criterios ajustados):

- 3 o más infecciones respiratorias bacterianas en un año.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de infecciones respiratorias recurrentes.
- Edades comprendidas entre 5 a 59 años.
- Aislamiento bacteriano positivo.
- Hipersensibilidad al microorganismo aislado (determinado por prueba de hipersensibilidad retardada).
- Consentimiento informado del paciente, padre y/o tutor legal.



Criterios de exclusión:

- Pacientes que presentan alguna contraindicación para la aplicación de la inmunoterapia (inmuno deficiencias, embarazo, enfermedades, crónicas descompensadas, enfermedades autoinmunes y cardiovasculares).
- Pacientes con antecedentes de tratamiento con inmunoterapia bacteriana.

Análisis de los resultados

La recolección de la información se realizó mediante la entrevista y consulta directa con el paciente y/o familiares quedando recogida en la Historia Clínica del mismo. La hipersensibilización bacteriana específica fue determinada mediante el uso de pruebas cutáneas demoradas específicas para el germen aislado. (Middleton, Reed, Ellis, Adkinson, Yunginger y Busse, 1998).

Esquema de tratamiento empleado en la inmunoterapia bacteriana específica: Para la inmunoterapia se utilizaron los extractos alergénicos bacterianos liofilizados estandarizados en el Servicio (estandarizados en potencia y estabilidad en unidades biológicas, por patrón de McFarland mediante nefelometría), diluidos en albúmina sérica humana 0.2% y se utilizó solución tampón fosfato con fenol como preservante.

Tabla 1

Esquema de tratamiento.

Nomenclatura del frasco	Unidades biológicas (UB)	Dosis (dec)	Periodo de aplicación (semana)
Frasco 1	50	1	1
Frasco 1	50	2	1
Frasco 1	50	4	1
Frasco 2	250	1	1
Frasco 2	250	2	1
Frasco 2	250	4	1
Frasco 3	1250	1	1



Frasco 3	1250	2	1
Frasco 3	1250	4	1
Mantenimiento	1250	4	6 meses-1 año

Se siguió en consulta al paciente cada tres meses por un año. Se suspendió la administración de la terapia ante la presencia de eventos como fiebre, vómitos, diarreas, descompensación de la enfermedad atópica de base o infección recurrente. Cualquier interrupción del tratamiento superior a las 6 semana, llevó a la necesidad de reiniciar la inmunoterapia y a la salida del estudio.

En la consulta de seguimiento de los 3, 6 y 12 meses se evaluó frecuencia de eventos agudos alérgicos, necesidad de tratamiento y frecuencia de infecciones. A todos los pacientes incluidos en el estudio se culminó en un tiempo mínimo de 6 meses de seguimiento. Transcurrido este tiempo se aplicó una encuesta a los pacientes, padres y/o tutores donde se evaluó el nivel de satisfacción con la intervención terapéutica.

Para el procesamiento de los datos y análisis de los resultados se utilizó la estadística descriptiva e inferencial utilizando el programa GraphPad Prism 4. Los resultados se resumieron en forma de textos, en cuadros y gráficos. Se compararon los resultados con otras investigaciones y se llegaron a conclusiones.

En nuestro estudio se comprobó un predominio de los grupos entre 10-19 años representaron de 30,70% de los casos estudiados seguidos del grupo etario de 5-9 años (27,10%). El debut de las manifestaciones alérgicas en edades tempranas y la búsqueda de atención médica para su control por parte de los padres explican el predominio de la edad pediátrica y del adulto joven en nuestro estudio.

Las enfermedades alérgicas constituyen un problema de salud pública a nivel global cuya incidencia según las previsiones científicas más fiables, aumentará a medio y largo plazo. Es



esperable un incremento de la demanda sanitaria por estos procesos, con el consiguiente impacto sobre la salud pública y los recursos sanitarios disponibles. De ahí la necesidad de profundizar en el conocimiento de las mismas, así como en sus variantes de tratamiento como un reto para las nuevas generaciones de galenos.

En las últimas dos décadas, uno de cada cuatro niños es alérgico y aproximadamente uno de cada 10 niños tiene asma. (Rieker, Nell, Diamant, Van R, Distler, Boot y Kleine, 2013). Según las estadísticas de la Organización Mundial de la Salud (OMS), cientos de millones de sujetos en el mundo sufren de rinitis y se estima que 300 millones tienen asma. El asma en el niño es la primera causa de ingreso hospitalario y de ausentismo escolar por enfermedad crónica en pediatría. (Kou, Li, Yao y Wei, 2018) y (Yukselen, Kendirli, Yilmaz, Altintas y Karakoc, 2014).

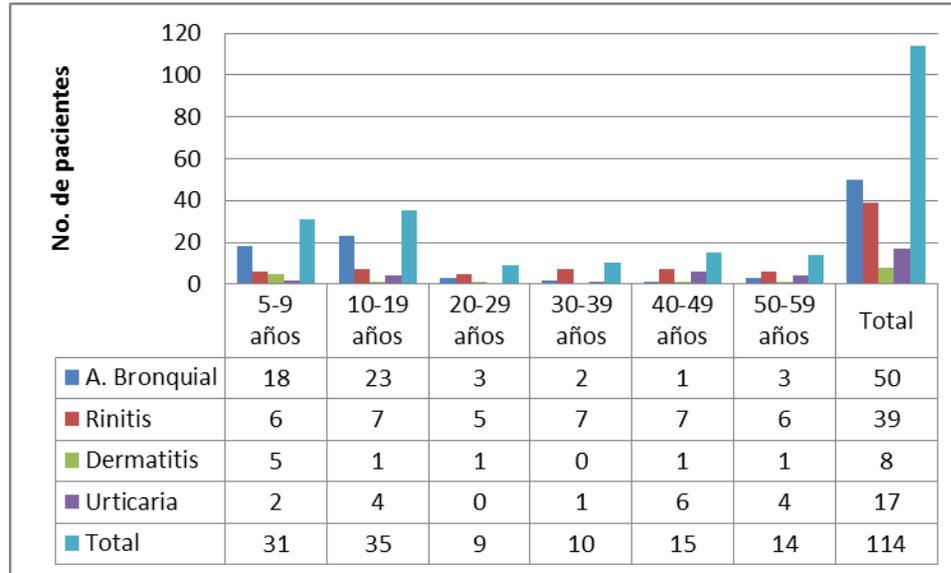
En Cuba las tasas de incidencia en el 2019 superaron los 100 casos por cada 1000 habitantes en todos los grupos de edades. Al ser enfermedades con un curso crónico tienden a afectar al individuo durante toda su vida si no se logra un control de la enfermedad. En algunas entidades como el asma bronquial, se encuentran entre las principales causas de mortalidad en la población general, siendo atribuibles a esta entidad 327 defunciones de las reportadas en Cuba en el 2019. (Addine, Marrón, García, Castellanos y Rivero, 2020).



Gráfico 1

Antecedentes patológicos personales de atopia. Consulta Provincial de Alergia.

Policlínico Gustavo Aldereguia. Septiembre 2019-marzo 2021.



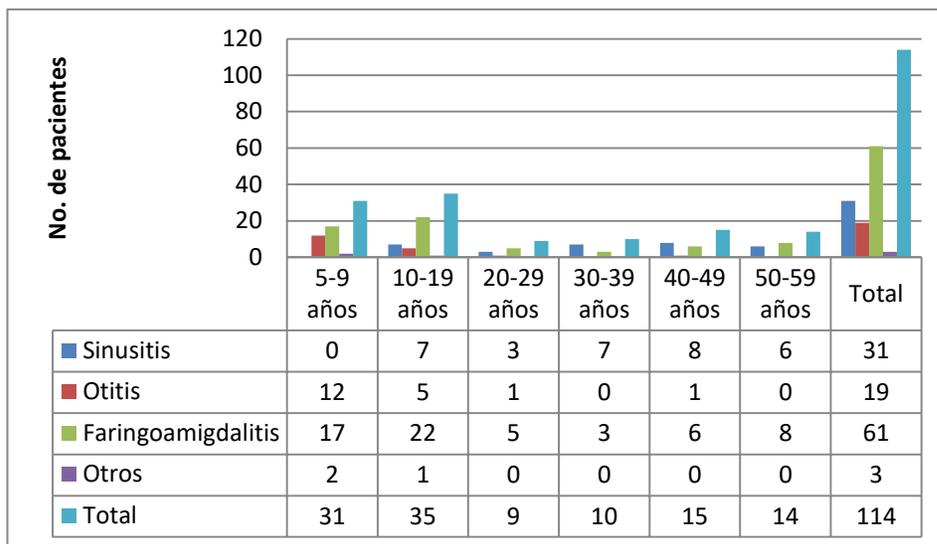
El 43,86% de los pacientes estudiados (50 pacientes) presentaban antecedentes de Asma Bronquial, representando la entidad más reportada en nuestra investigación seguida en orden de prevalencia la rinitis alérgica con 39 casos. Esto coincide con lo expuesto por el Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas en Inmunología Clínica y Alergia, donde refieren que el Asma Bronquial es un padecimiento muy frecuente, ya que aproximadamente el 10% o más de la población general la padece o la ha padecido en algún tiempo. (López, Huerta y Frías, 2017). Es considerada la causa más frecuente entre las enfermedades crónicas de la infancia y está entre las primeras causas de hospitalización en servicios de urgencia en nuestro medio. (Bess, 2019).



Gráfico 2

Historia de enfermedades infecciosas recurrentes. Consulta Provincial de Alergia.

Policlínico Gustavo Aldereguía. Septiembre 2019-marzo 2021.



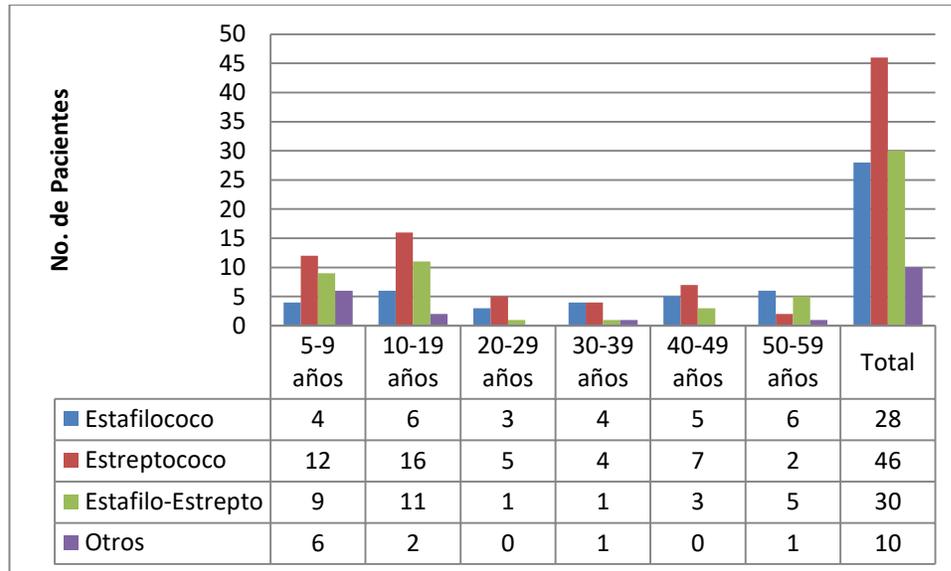
El análisis de las infecciones recurrentes de manera global, mostró un predominio de la faringo-amigdalitis como la infección recurrente más observada en la muestra de estudio. (Gráfico 2). Sin embargo, es necesario señalar que un análisis por grupos de edades, expone diferencias entre el comportamiento en dichas entidades infecciosas. En los menores de 9 años las Otitis comprenden la segunda infección descrita en la muestra estudiada lo que parece estar relacionado con las características anatómicas de la Trompa de Eustaquio, la horizontalidad y el drenaje de la misma. Por otra parte, la ausencia de pacientes con sinusitis en este grupo de edad, pudiera explicarse por el proceso de neumatización de los senos paranasales que tienden a completar su crecimiento entre los 12- 15 años de edad. En edades más avanzadas se observa un aumento de la incidencia de sinusitis lo que está determinado por los cambios mucosos que acompañan a las enfermedades alérgicas que llevan a la remodelación epitelial y la consiguiente obstrucción del drenaje a los meatos. Es necesario señalar, además, que existen muchos autores



que señalan una relación directa entre la rinitis alérgica y la aparición de la sinusitis sobretodo en su forma crónica y recurrente. (Bernstein, Bouillet, Caballero y Staevsa, 2021).

Gráfico 3

Sensibilización a bacterias en las pruebas cutáneas demoradas. Consulta Provincial de Alergia. Policlínico Gustavo Aldereguía. Septiembre 2019-marzo 2021.



El germen más frecuentemente aislado y responsable de las reacciones de hipersensibilidad retardada positiva fue el estreptococo que se reportó en un 46% de los pacientes que integraban la muestra de estudio (Gráfico 3), alcanzando una mayor incidencia en sujetos con edades comprendidas entre los 5 y 19 años. A medida que se incrementa la edad, se observa un aumento de los aislamientos de estafilococo llegando a representar el 42,85% de los aislamientos en pacientes de 50-59 años a la vez que disminuyen los reportes de otros gérmenes respiratorios como el neumococo.

Al aplicar el cuestionario CARAT modificado y realizar un análisis entre los Score alcanzados antes del inicio de la terapia y la evaluación a los tres meses de tratamiento, no se observan diferencias significativas ($P > 0.05$), observándose, además, una disminución de la



media de las puntuaciones alcanzadas. Sin embargo, se observó diferencias significativas entre las determinaciones realizadas al inicio del tratamiento y las obtenidas en las consultas de evaluación de los 6, 9 y 12 meses. La media de control de la enfermedad en las últimas determinaciones fue de 25,87 valor considerado como un buen control de la enfermedad.

Estos resultados coinciden además con el trabajo de investigación-desarrollo en forma de ensayo clínico fase II, por parte del Centro de Inmunología y Productos Biológicos (CENIPBI) de la Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey y el Hospital Amalia Simoni. En la serie analizada, la inmunoterapia bacteriana específica (terapia desensibilizadora) fue efectiva en un número importante de enfermos en los que una vez terminada la misma y en la evaluación realizada al año del tratamiento, el 50 % había pasado a la condición de asintomáticos y un 22,22 % a persistentes ligeros. (Monde, Machado y Nicolau, 2016).

En esta investigación, solo el 11,4% presentó reacciones adversas locales leves. Ningún paciente de la muestra presentó reacciones adversas moderadas o graves, ni sistémicas.

En el estudio del Hospital Provincial Clínico Quirúrgico docente “Amalia Simoni” de Camagüey al total de los seleccionados que se les aplicó inmunoterapia bacteriana específica, se apreciaron reacciones adversas al proceder, aunque fueron mínimas con expresión en solo un 22% y en su mayoría leves, las cuales no impidieron la continuación del tratamiento. (Monde, Machado y Nicolau, 2016).

En el ensayo clínico realizado, en el Centro de Inmunología y Productos Biológicos (CENIPBI) de la Universidad Médica y el Hospital Amalia Simoni, de Camagüey, las reacciones adversas encontradas fueron mínimas, solo en un 6,67 %. (Machado del Risco E. y col. 2016)

En ensayo clínico fase II, del Hospital Universitario Clínico-Quirúrgico Comandante Faustino Pérez, de Matanzas, con la aplicación de autovacuna sólo 14 pacientes (6%)



presentaron unos minutos después de su administración eritema ligero y 37 pacientes ardor ligero en el sitio de inyección (16%). Ambos eventos adversos desaparecieron espontáneamente sin necesidad de medicación y no constituyeron causa de interrupción del tratamiento.

(Naranjo, García, Naranjo y Negret, 2011).

Todas estas investigaciones confirman el resultado de este trabajo, coincidiendo con la validación de los protocolos para la obtención, indicación y administración de dichos preparados vacunales. En relación con la satisfacción de este tratamiento en la investigación se evidencia, que el 89,47 % de la muestra opinó que la inmunoterapia es un buen tratamiento de enfermedades atópicas lo que traduce un alto grado de satisfacción.

Conclusiones

1. Las enfermedades alérgicas constituyen un problema de salud pública a nivel global y en Cuba, cuya incidencia según las previsiones científicas más fiables, aumentará a medio y largo plazo. A tales efectos, se espera un incremento de la demanda sanitaria por estos procesos, con el consiguiente impacto sobre la salud pública y los recursos sanitarios disponibles en el país. De ahí la necesidad de profundizar en el conocimiento de las mismas, así como en sus variantes de tratamiento.
2. Los resultados obtenidos permiten afirmar que la inmunoterapia bacteriana específica tiene un perfil de eficacia y seguridad significativamente adecuado para el manejo de las enfermedades alérgicas. Las edades pediátricas, los antecedentes de Asma Bronquial y las Faringoamigdalitis fueron las variables predominantes en la caracterización de la muestra de estudio. El estreptococo, el estafilococo y las combinaciones estafilo-estreptococos fueron identificados como los gérmenes más frecuentemente asociados a pruebas de hipersensibilidad retardada.



3. La aplicación de la inmunoterapia alérgeno específica, demostró una eficacia adecuada con un aumento de la misma en relación al tiempo de tratamiento. Los efectos locales y leves fueron los únicos eventos adversos observados lo que le confiere un buen perfil de seguridad y la generalidad de los pacientes mostraron un buen grado de satisfacción con la intervención terapéutica con extractos bacterianos.

Referencias Bibliográficas

Addine, B., Marrón, R., García, M., Castellanos, I. y Rivero, A. (2020). Demografía e inmunología de variantes fenotípicas de la alergia en pacientes atópicos de 1-5 años. *Multimed*, 24(2), 259-277. Recuperado de:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-48182020000200259&lng=es&tlng=es.](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-48182020000200259&lng=es&tlng=es)

Bernstein, J., Bouillet, L., Caballero, T. y Staevsa, M. (2021). Efectos hormonales sobre las condiciones de urticaria y angioedema. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In practice*. Recuperado de:

<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.04.021>

Bess, S. (2019). *Anuario Estadístico de Cuba*. [Soporte digital]. Recuperado de:

<http://bvscuba.sld.cu/anuario-estadistico-de-cuba/en>

Boulet, L., Bateman, E., Brusselle, G., Cruz, A., FitzGerald, J., Inove, H y Sheikh, A. (2019) Global Initiative for Asthma (GINA). *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. [Soporte digital]. Recuperado de:

<https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>



- Campell, D. y Kemp, A. (1997). Proliferation and production of interferon gamma and IL 4 in response to staphilococealsuperantigen and staphilococcus aureus in childhood atopic dermatitis. *Clin. Exp Immunol* 107(2), 392-7. Recuperado de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9030880/>
- García, I., Alvarez, M. y Rodríguez, P. (2008). Experiencias clínicas con vacunas bacterianas en linfangitis, colitis y sepsis urinaria. *Rev Científico Estudiantil de las Ciencias Médicas de Cuba* [Soporte digital]. Recuperado de: <http://www.16deabril.sld.cu/rev/213/profe.html>.
- Hernández, S., Rodríguez, M., Machín, M., García, A, y Prat, I. (2015). Tratamiento del asma bronquial en niños según la medicina Bioenergética y Natural. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río*, 19(2), 374-394.
- Kou, W., Li, X., Yao, H. y Wei, P. (2018). Meta-analysis of the comorbidity rate of allergic rhinitis and asthma in Chinese children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 107: 131-34. [Soporte digital]. Recuperado de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29501293/>
- López, R., Huerta, R. y Frías, M. (2017). Sensibilización a alérgenos en pacientes pediátricos mayores de 2 años en el Hospital Infantil del Estado de Sonora. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son.* 34(2), 90-96. Recuperado de: <https://www.medigraphic.com/pdfs/bolclinhosinfson/bis-2017/bis172d.pdf>
- Martín, A., Quezada, H. y Becerril, G. (2016). *Recent advances in novel antibacterial development*. *Frontiers in Clinical Drug Research: Anti-Infectives* [Soporte digital]. Recuperado de:



https://www.researchgate.net/publication/301358410_Recent_Advances_in_Novel_Antibacterial_Development

Middleton, E., Reed, C., Ellis, E., Adkinson, N., Yunginger, J. y Busse, W. (1998) Cell-mediated immunity in health and disease. En: *Allergy, principles and practice*, editores, 5^o ed, St. Louis, Mosby 8: 685-701. Recuperado de:

<https://www.amazon.com/Allergy-Principles-Practice-2-Set/dp/0815100728>

Monde, C., Machado, E. y Nicolau, E. (2016). Inmunoterapia bacteriana en pacientes asmáticos con componente infeccioso. *Tecnosalud*. Recuperado de:

<http://www.tecnosalud2016.sld.cu/index.php/tecnosalud/2016/paper/view/105/52>

Naranjo, S., García, R., Naranjo, L. y Negret, M. (2011). Empleo de inmunoterapia en pacientes con infección producida por *Staphylococcus aureus*. *Revista Médica Electrónica* 3(2).

Pawankar, R., Canonica, G., Holgate, S. y Lockey, R. (2012). Allergic diseases and asthma: a major global health concern. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 12(1):39-41.

Rieker, J., Nell, M., Diamant, Z., Van, R., Distler, A., Boot, J. y Kleine, J. (2013). Open-label parallel dose tolerability study of three subcutaneous immunotherapy regimens in house dust mite allergic patients. *Clin Transl Allergy* 3(1), 16.

Recuperado de: [https://doi: 10.1186/2045-7022-3-16](https://doi.org/10.1186/2045-7022-3-16)

Rodríguez, O. y Reyes, M. (2015). Eficacia y seguridad de la inmunoterapia sublingual en niños de 6 a 24 meses de edad con rinitis y asma bronquial sensibilizados a los ácaros domésticos. *Vaccinmonitor* 24(2).



- Wholey, W., Kochan, T., Storck, D. y Dawid, S. (2016). Coordinated bacteriocin expression and competence in *Streptococcus pneumoniae* contributes to genetic adaptation through neighbor predation. *PLoS Pathog* 12. Recuperado de: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1005413>
- Yukselen, A., Kendirli, S., Yilmaz, M., Altintas, D. y Karakoc, G. (2014). Correlation between nasal eosinophils and nasal airflows in children with asthma and/or rhinitis monosensitised to house dust mites. *Allergol Immunopathol* 42(1). Recuperado de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23122003/>

