

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Marcos regulatorios de productos alérgicos para diagnóstico y tratamiento en América Latina: análisis comparativo con estándares europeos

Regulatory frameworks for allergenic products for diagnosis and treatment in Latin America: comparative analysis with european standards

Russbelt Aliaga ^{1,a}, César A. Galván ^{2,3,b}

¹ Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

² Emedic Salud, Lima, Perú.

³ Clínica Internacional, San Borja, Lima, Perú.

^a Químico Farmacéutico; ^b Médico Cirujano.

RESUMEN

La inmunoterapia con alérgenos representa una herramienta terapéutica eficaz para enfermedades alérgicas, pero su regulación varía ampliamente entre países. Este estudio tuvo como objetivo analizar y comparar los marcos regulatorios de productos alérgicos en seis países de América Latina frente a los estándares europeos y la literatura científica existente, con el fin de identificar brechas y oportunidades de mejora para el contexto peruano. Mediante un análisis documental y revisión de literatura, se evidenció una significativa heterogeneidad regional: algunos países cuentan con normativas específicas y criterios técnicos detallados, mientras que otros aplican regulaciones generales para productos biológicos o carecen de normativa propia. Se propone, para el caso peruano, el desarrollo de una guía técnica específica nacional.

Palabras clave: Inmunoterapia; Productos biológicos; Legislación de medicamentos; Alérgenos.

ABSTRACT

Allergen immunotherapy is an effective therapeutic tool for allergic diseases, but its regulation varies widely between countries. This study aimed to analyze and compare the regulatory frameworks for allergenic products in six Latin American countries against european standards and existing scientific literature, in order to identify gaps and opportunities for improvement in the peruvian context. Through a documentary analysis and literature review, significant regional heterogeneity was evident: some countries have specific regulations and detailed technical criteria, while others apply general regulations for biological products or lack specific regulations. For the peruvian context, the development of a specific national technical guide is proposed.

Keywords: Immunotherapy; Biological Products; Drug Legislation; Allergens.

Citar como:

Aliaga R, Galván CA. Marcos regulatorios de productos alérgicos para diagnóstico y tratamiento en América Latina: análisis comparativo con estándares europeos. Rev Cien Polit Regul Farm. 2025;2(3):25-42. doi: 10.64750/rcprf.2025.2.3.59

Recibido: 08-08-2025

Aceptado: 12-09-2025

Publicado: 30-09-20255

Correspondencia: Russbelt Aliaga

Correo electrónico: qfrusbelt02@gmail.com



Esta obra tiene una licencia de Creative Commons Atribución 4.0 Internacional

Copyright © 2025, Revista Ciencia, Política y Regulación Farmacéutica

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades alérgicas han experimentado un crecimiento sostenido en todo el mundo, mostrando formas cada vez más severas que afectan significativamente la calidad de vida de los pacientes ^(1,2). En particular, la inmunoterapia alérgica, también conocida como vacunas para la alergia o productos alérgicos, se ha consolidado como el único tratamiento capaz de modificar el curso natural de las enfermedades alérgicas respiratorias ^(3,4). Muchos estudios han mostrado que la inmunoterapia puede reducir significativamente los síntomas y la necesidad de medicación, y puede prevenir el desarrollo de asma ⁽⁵⁾.

En Perú, la carga de las enfermedades alérgicas es importante: un estudio poblacional realizado en dos regiones con diferente grado de urbanización encontró una prevalencia de rinitis alérgica del 18% (23% en Lima y 13% en Tumbes), lo que evidencia una alta frecuencia de esta patología en el país ⁽⁶⁾. A pesar de la importancia de la inmunoterapia alérgica como tratamiento, actualmente no existe una normativa que regule la autorización de comercialización (conocida como registro sanitario) de ninguna de estas terapias. Este vacío regulatorio limita tanto la importación como el desarrollo local de vacunas estandarizadas para la alergia, con el consiguiente riesgo de inequidad en el acceso al diagnóstico y tratamiento de enfermedades alérgicas.

Perú presenta una clara desventaja en comparación con los avances regulatorios internacionales. A nivel global, la Unión Europea (UE) estableció en 2020 recomendaciones para el registro de productos alérgicos, definiendo plazos y períodos de transición ⁽⁷⁾. En América Latina, Colombia ⁽⁸⁾ y Chile ⁽⁹⁾ han publicado guías para el registro sanitario de productos alérgicos empleados en inmunoterapia, lo que demuestra avances significativos en la formalización regulatoria regional.

Frente a este escenario, resulta imprescindible identificar brechas y oportunidades de regulación. Por ello, en el presente estudio se comparan los marcos regulatorios de los productos alérgicos en seis países de América Latina frente a los estándares europeos y con la literatura científica disponible, con el fin de identificar vacíos, buenas prácticas y establecer las bases para poder formular una propuesta normativa adecuada al contexto peruano.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio y justificación metodológica

Se realizó un estudio cualitativo descriptivo-comparativo que combinó dos enfoques metodológicos complementarios para caracterizar los marcos

regulatorios para productos alérgicos. El primer componente consistió en un análisis documental sistemático de las normativas vigentes en seis países latinoamericanos (Argentina, Brasil, Chile, Colombia, México y Panamá). El segundo componente incluyó una revisión exploratoria de la literatura científica, cuyo propósito fue: (i) identificar la evidencia científica que sustenta los requisitos técnicos establecidos en las regulaciones, (ii) evaluar la alineación entre las exigencias regulatorias y las recomendaciones basadas en evidencia, y (iii) proporcionar el contexto científico necesario para interpretar las diferencias observadas entre marcos regulatorios y formular recomendaciones fundamentadas para el contexto peruano.

El análisis documental permitió identificar los requisitos establecidos por las regulaciones vigentes, mientras que la revisión de literatura proporciona las bases conceptuales para comprender la importancia de dichos requisitos en términos de calidad, seguridad y eficacia.

Análisis documental regulatorio

La búsqueda de información se realizó en los sitios web oficiales de las agencias de los países mencionados, entre enero y junio de 2025. Se incluyeron documentos normativos vigentes específicos para productos alérgicos (decretos, resoluciones y guías técnicas) publicados hasta diciembre de 2024. Se excluyeron proyectos de norma, regulaciones derogadas y normativas generales sin disposiciones específicas para alérgenos.

Selección de literatura para análisis comparativo

Se realizó una búsqueda en PubMed, Web of Science y Scopus para identificar la evidencia científica que sustente los requisitos técnicos evaluados en el análisis regulatorio. Se emplearon términos relacionados con productos alérgicos, marcos regulatorios, estándares de calidad y descriptores geográficos latinoamericanos. La búsqueda incluyó publicaciones desde 1995 hasta junio de 2025, sin restricción de idiomas. De las 212 referencias identificadas inicialmente, se eliminaron 172 duplicadas mediante la plataforma Rayyan y se evaluaron 40 artículos únicos. Se utilizó la plataforma Rayyan para gestionar y seleccionar los estudios, donde dos revisores independientes seleccionaron 15 publicaciones según criterios de relevancia para su comparación con los marcos regulatorios de alérgenos. Solo 12 de estas publicaciones estaban disponibles en texto completo y fueron incluidas en el análisis final (figura 1).

Marco comparativo

Se utilizó como estándares de referencia a la "Guideline on Allergen Products: Production and Quality Issues" de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ⁽¹⁰⁾, por

su carácter multinacional y la integridad en aspectos de calidad, seguridad y eficacia; y a la monografía de “Allergen Products” de la Farmacopea Europea suplemento 11.7 (FE) vigente a junio 2025 ⁽¹¹⁾. Se establecieron diez ejes temáticos para el análisis comparativo entre las normativas relacionadas a productos alérgicos.

Documentación de hallazgos

El análisis de cada eje temático documentó los requisitos, nivel de detalle y particularidades en cada país. Los

hallazgos se organizaron en matrices comparativas para identificar convergencias, divergencias y brechas regulatorias. Los resultados del análisis documental y la revisión de literatura se integraron mediante triangulación metodológica, donde cada requisito regulatorio se contrastó con la evidencia científica disponible. Esta integración permitió evaluar no solo la presencia o ausencia de requisitos específicos, sino también su fundamentación científica y relevancia clínica.

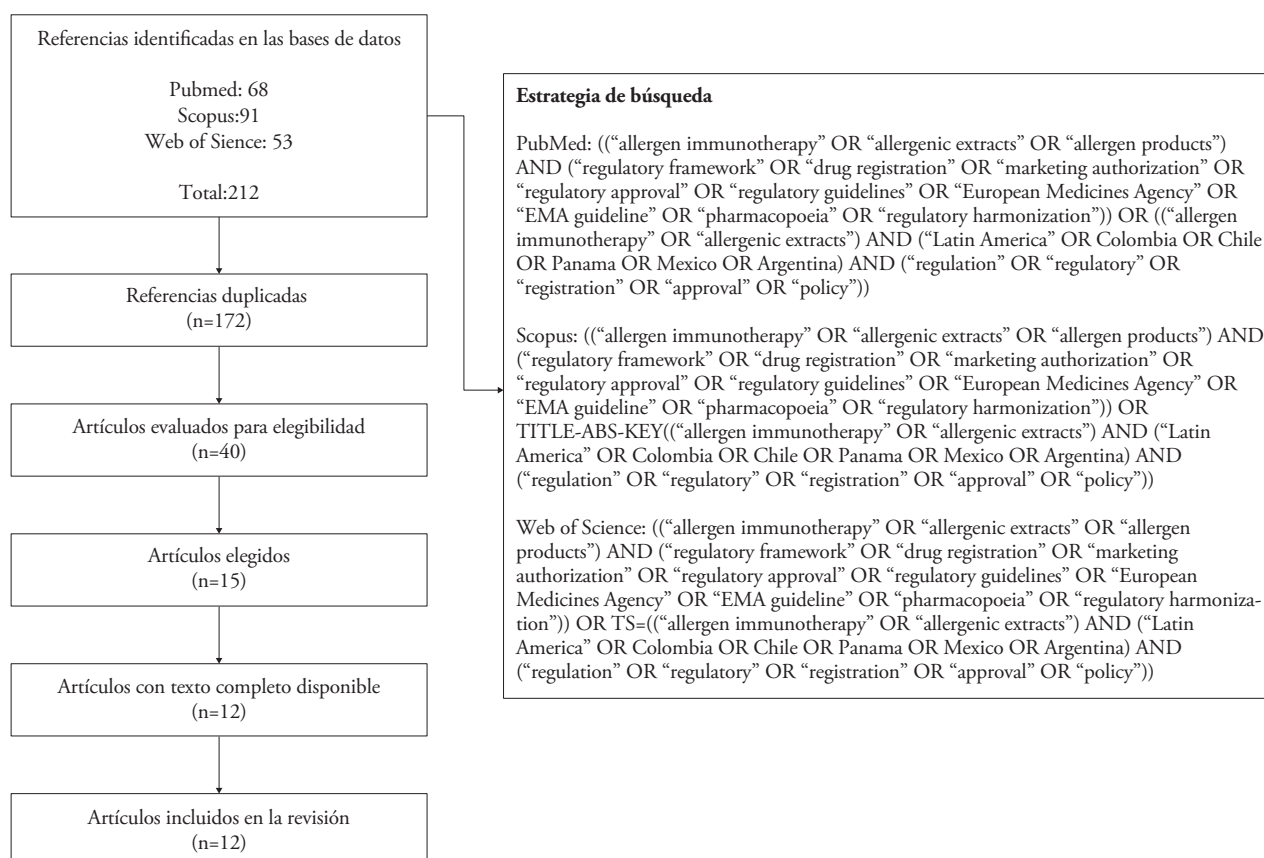


Figura 1. Diagrama de flujo de selección de referencias para análisis comparativo.

RESULTADOS

1. Clasificación de los productos alérgicos y requisitos generales

En los países analizados los productos alérgicos se clasifican como medicamentos biológicos inmunológicos, a excepción de Panamá; sin embargo, presentan diferencias marcadas en el detalle y especificidad de sus regulaciones, lo que refleja diversos grados de desarrollo regulatorio y distintos enfoques técnicos para supervisar a estos productos (tabla 1).

Argentina: La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) regula a los productos alérgicos como medicamentos inmunológicos, y conceptualiza a estos productos como aquellos destinados a identificar o modificar específicamente la respuesta inmunológica frente a agentes alergizantes, uso diagnóstico o terapéutico ⁽¹²⁾. El marco normativo se complementa con una disposición sobre requisitos generales para vacunas, el cual incluye vacunas antialérgicas ⁽¹³⁾ y otra disposición enfocada específicamente en fabricación de productos alérgicos de uso *in vivo* ⁽¹⁴⁾.

Brasil: La Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) supervisa los productos alergénicos mediante la RDC N° 233/2005 ⁽¹⁵⁾ y reconoce específicamente las vacunas alergénicas individualizadas, disponibles tanto nominales para paciente específico (NPP) como para uso del profesional habilitado, las cuales requieren elaboración bajo normas estrictas de manipulación estéril. Este enfoque ofrece flexibilidad para personalizar tratamientos sin comprometer los estándares de calidad.

Chile: Chile define los productos alergénicos como productos biológicos destinados a identificar o provocar una modificación específica y adquirida de la respuesta inmunológica. Se ha establecido una guía técnica para el registro sanitario de alérgenos, que adopta el formato de Documento Técnico Común electrónico (eCTD) para la presentación de expedientes ⁽⁹⁾

Colombia: El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) adoptó un enfoque regulatorio específico para los productos alergénicos bajo la “Guía para la solicitud de Registro Sanitario para Productos Alergénicos” ⁽⁸⁾.

México: La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) regula los productos biológicos, categoría que incluye a los productos inmunológicos, a través de la Ley General de Salud ⁽¹⁶⁾ y la Norma Oficial Mexicana NOM-036-SSA2-2012 ⁽¹⁷⁾, esta última establece los requisitos para la prevención y control de enfermedades mediante la aplicación de vacunas, toxoides, faboterápicos e inmunoglobulinas. Estas normas abarcan productos inmunológicos en general y no establecen disposiciones específicas para productos o vacunas antialérgicas individualizadas.

Panamá: El Ministerio de Salud regula a los productos alergénicos como productos biológicos y ha establecido procedimientos específicos para la inscripción de productos alergénicos, que incluyen procedimientos detallados para control de calidad por lote, análisis obligatorio del primer lote importado postregistro, clasificación diferenciada según uso (diagnóstico *in vivo* versus tratamiento) y obligaciones específicas de etiquetado y trazabilidad ^(18,19).

Argentina, Colombia, Chile y Panamá han creado regulaciones específicas a productos alergénicos empleados en inmunoterapia, mientras que México y Brasil trabajan con normativas más amplias que cubren a todos los productos biológicos.

2. Ejes comparativos establecidos sobre la guía de referencia

Basado en las guías de referencia de la EMA y la FE, se determinó diez ejes temáticos (tabla 2), con lo cual se ha

identificado patrones para una futura propuesta de norma en Perú, que incluye el desarrollo, fabricación, control de calidad, registro y comercialización de productos alergénicos. La EMA y la FE exigen una documentación minuciosa del proceso de fabricación para productos alergénicos, incluyendo una descripción detallada de todas las etapas, desde el tratamiento de la materia prima hasta la formulación final, así como la identificación de puntos críticos de control definidos, validados y orientados a aspectos como identidad, potencia y pureza ^(10,11).

Un aspecto que diferencia a la Comunidad Europea frente a sus pares como Estados Unidos son los estándares de referencia. En Europa se exige y contempla el uso de una preparación de referencia interna (IHRP, por sus siglas en inglés).

3. Análisis comparativo de los ejes temáticos en países de América Latina con la evidencia científica internacional y marcos de referencia

La revisión de literatura permitió identificar 12 estudios relevantes que aportan evidencia sobre los requisitos técnicos analizados en los diferentes marcos regulatorios. A continuación, se presentan los principales hallazgos de esta revisión (tabla 3).

3.1. Alcance y aplicabilidad

El Consenso Internacional (ICON) sobre inmunoterapia específica con alérgenos (AIT) establece que una regulación integral debe abarcar extractos naturales, alérgenos recombinantes, alergoides y conjugados, para garantizar la eficacia y seguridad de la inmunoterapia ⁽³³⁾. La falta de armonización en la definición de los productos regulados genera barreras para la comercialización, acceso y uso racional de los productos alergénicos ⁽³⁴⁾.

Los marcos regulatorios analizados muestran diferentes grados de alineación con estas recomendaciones. Argentina presenta la mayor concordancia al regular explícitamente extractos alergénicos, recombinantes, biosimilares, alergoides y productos conjugados ⁽¹²⁾. Colombia, Chile y Panamá reconocen distintas clases de productos, aunque con menor especificidad técnica; por ejemplo, mientras Colombia y Chile incluyen productos modificados como los “depot” o alergoides, Panamá presenta un enfoque más general sin mencionar subcategorías específicas ^(8,9,18). Brasil contempla extractos alergénicos y permite formulaciones individualizadas NPP, pero no hace referencia explícita a recombinantes ni conjugados ⁽¹⁵⁾. México incluye extractos alergénicos dentro del marco general de productos inmunobiológicos, exigiendo identificación taxonómica, documentación de origen y técnicas analíticas, así como controles microbiológicos ⁽¹⁷⁾.

Tabla 1. Clasificación y requisitos generales de los productos alérgenos.

	Argentina	Brasil	Chile	Colombia	México	Panamá
Clasificación de productos alérgenos	Biológico	Medicamento	Biológico	Biológico	Biológico	Medicamento y producto farmacéutico
Categoría (*)	Inmunológico	Producto alérgénico	Inmunológico	Inmunológico	Inmunológico	Extracto alérgénico
Regulación asociada	Disposición 7075/2011 ⁽¹²⁾ Disposición 705/2005 ⁽¹³⁾ Disposición 6826/2002 ⁽¹⁴⁾	Resolução RDC N° 55/2010 ⁽²¹⁾ y RDC N° 233/2005 ⁽¹⁵⁾	Decreto Supremo N° 3/2010 ⁽²²⁾ , Guía técnica: 170/2014 ⁽²³⁾ , Resolución exenta: 2232/2020 ⁽²⁴⁾	Decreto 1782/2014 ⁽²⁷⁾ y Resolución 3690/2016 ⁽²⁸⁾	Ley General de Salud ⁽¹⁶⁾ , Norma Oficial Mexicana NOM-059-2015 ⁽³⁰⁾ ; NOM-073-SSA1-2012 ⁽³¹⁾ ; NOM-036-SSA2-2012 ⁽¹⁷⁾	Decreto 95° - Capítulo IX: Registro sanitario de extractos alérgénicos ⁽³²⁾
Regulación específica de vacunas alérgénicas Individualizadas	No	Sí, Resolución RDC N° 233/2005 ⁽¹⁵⁾	Sí, Resolución exenta N° 401 Guía Técnica de Requisitos para el Registro Sanitario de Alérgenos ⁽⁹⁾	Sí, Código: ASS-RSA-GU053 ⁽⁸⁾ y Código: PM01-RS-G59	No se menciona, pero se incluye la aplicación de alérgenos dentro de la norma	Sí, Resolución N.º 047 "Aprueba el procedimiento para la inscripción de productos alérgénicos" ⁽¹⁸⁾
¿Se requiere CPP para el registro?	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
¿Se requiere Buenas Prácticas de Manufactura?	Sí	Sí, emitido por ANVISA o por autoridad competente del país fabricante	Sí, se requiere el certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para la sustancia activa y producto terminado ⁽²⁵⁾	Sí	Sí, por la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos	Sí
Estabilidad aceptada	Zona II o IV ⁽²⁰⁾	No especifica (sugiere clima representativo Zona IVb)	Zona II ⁽²⁶⁾	Zona IVa – Ivb ⁽²⁹⁾	Zona II ⁽³¹⁾	Zona Iva – Ivb ⁽¹⁹⁾

(*) En algunas normas se nombra como: capítulo, sección o categoría.

Tabla 2. Ejes comparativos establecidos según la guía de referencia de la EMA y la Farmacopea Europea.

Continúa en la pág. 31

Nº	Eje Comparativo	Descripción del aspecto a comparar	Guía de referencia EMA: Guideline on Allergen Products: Production and Quality Issues ⁽¹⁰⁾	Farmacopea Europea ⁽¹¹⁾
1	Alcance y aplicabilidad	¿Qué tipos de productos regula? (extractos, recombinantes, alergoides, conjugados). ¿Incluye diagnóstico y/o tratamiento? ¿Qué exclusiones establece?	Regula extractos naturales, recombinantes, alergoides, conjugados; SIT y diagnóstico <i>in vivo</i>	-
2	Requisitos para materias primas	¿Cómo se controlan las materias primas? (identidad, pureza, trazabilidad, requisitos de cultivo y recolección, control de contaminantes).	Detalle exhaustivo: requisitos para polen, mohos, ácaros, venenos, animales; control TSE, contaminantes.	Realizar control microbiológico, o justificar la no realización. Identificar nombre científico y parte usada (en caso aplique)
3	Fabricación y Validación	¿Qué exige sobre descripción del proceso, diagramas, controles en proceso y validación? ¿Permite extrapolación entre productos?	Exige descripción detallada, diagramas, controles en proceso, validación completa, <i>homologous groups</i> .	Cumple capítulos generales y seguridad viral (5.1.7) de Farmacopea Europea. La producción debe ser consistente lote a lote.
4	Caracterización del principio activo	¿Cómo define el principio activo? ¿Qué ensayos de identidad, pureza, alérgenos relevantes y potencia requiere?	Ensayos de identidad, pureza, alérgenos relevantes, potencia, uso de IHRP.	Ensayo de identidad, pureza. Criterio de aceptación: Asegurar consistencia cuali-cuantitativa. Evaluar pesticidas, metales pesados y solventes residuales (en caso aplique)
5	Control del producto terminado	¿Qué pruebas pide para el producto final? (potencia, pureza, esterilidad, adsorción, especificaciones). ¿Cómo regula mezclas?	Potencia, pureza, esterilidad, especificaciones de mezcla, adsorbidos.	Identificación: comparado con referencia interna (IHRP), también se puede utilizar un lote representativo para confirmar identidad. Del mismo modo se puede confirmar con comparación con estándares de referencia alérgeno-específico individual. - Ensayos solicitados y especificaciones: - Pérdida por secado < 5%. - Esterilidad - Contenido proteico: 80-120% - Perfil proteico: aceptable según IHRP - Aluminio: 80 - 120% - Calcio: 80 - 120% - Perfil alérgénico: Identificación positiva - Actividad alérgénica total: 50 - 150% - Alérgenos individuales: 50 - 200%

Tabla 2. Ejes comparativos establecidos según la guía de referencia de la EMA y la Farmacopea Europea. Viene de la pág. 30

Nº	Eje Comparativo	Descripción del aspecto a comparar	Guía de referencia EMA: Guideline on Allergen Products: Production and Quality Issues ⁽¹⁰⁾	Farmacopea Europea ⁽¹¹⁾
6	Estabilidad	¿Qué requisitos hay para estabilidad del principio activo y del producto final? ¿Permite extrapolación entre productos o grupos homólogos?	Requiere estudios de estabilidad, permite extrapolación en grupos homólogos.	-
7	Estándares de referencia	¿Exige IHRP o estándares oficiales? ¿Cómo regula su uso y calificación? ¿Define el uso de pools de sueros?	Uso de IHRP, pools de sueros, normas de la FE.	Uso de IHRP, en el control de principio activo e intermediarios, y si es factible en control de lote.
8	Ensayos de potencia	¿Qué ensayos de potencia se exigen? (IgE binding, liberación de mediadores, ELISA, otros). ¿Cómo valida la actividad biológica?	Competitive IgE-binding, ELISA, liberación de mediadores	(ver sección de control de producto terminado)
9	Aspectos regulatorios	¿Qué marco legal cita? ¿Cómo se integra con farmacopeas o guías internacionales? ¿Cómo gestiona compromisos post-autorización?	Basado en Directiva 2001/83/CE; relación con farmacopeas; compromisos post-autorización	-
10	Grupos homólogos	¿La norma contempla agrupaciones o extrapolaciones de datos entre productos? ¿Con qué criterios?	Define <i>homologous groups</i> ; permite extrapolación limitada de calidad, seguridad y estabilidad entre miembros	-

IHRP: preparación de referencia interna; SIT: inmunoterapia específica; TSE: encefalopatía espongiforme transmisible.

3.2 Requisitos para materias primas y origen biológico

La EMA establece estándares rigurosos para las materias primas, exigiendo identificación botánica precisa, trazabilidad completa, control de contaminantes y validación de las prácticas de cultivo ^(10,11). En contraste, en América Latina la implementación de los requisitos presenta un grado variable de desarrollo. Argentina, Colombia, Chile y Brasil han incorporado criterios avanzados que incluyen la identificación taxonómica, la documentación del origen de las materias primas y el uso de técnicas analíticas como ELISA, SDS-PAGE y HPLC para la caracterización bioquímica, complementadas con controles microbiológicos y pruebas de potencia ^(8,9,12,15). México ha establecido lineamientos equivalentes, al exigir identificación taxonómica, documentación de origen, técnicas analíticas específicas y pruebas de esterilidad y endotoxinas, aunque la fiscalización puede diferir según la capacidad técnica local ⁽¹⁷⁾. Panamá combina la referencia a estándares internacionales con requisitos propios, como la presentación de certificados de análisis (CoA) por lote, la documentación de origen y la aplicación de métodos de análisis ⁽¹⁸⁾. Brasil establece de manera explícita la necesidad de demostrar el perfil proteico, la identidad y la potencia mediante técnicas de análisis, junto con controles microbiológicos y la caracterización del estándar de referencia IHRP, lo que consolida un marco normativo más definido ⁽¹⁵⁾.

La literatura indica que la estandarización efectiva de los productos alergénicos exige controlar rigurosamente la fuente biológica. Al derivar de fuentes biológicas naturales, los extractos alergénicos presentan una variabilidad significativa que exige una caracterización exhaustiva y trazabilidad de las materias primas utilizadas, incluyendo el contenido de alérgenos clínicamente relevantes y su potencia alergénica total ⁽³⁵⁾. La estandarización del producto depende críticamente del control de calidad sobre los materiales de origen y del uso de IHRP, lo cual permite verificar la consistencia entre lotes ⁽³⁶⁾.

3.3 Fabricación y validación del proceso

Argentina, Colombia y Brasil adoptan exigencias similares, requiriendo descripciones secuenciales del proceso, condiciones operativas, diagramas técnicos y validación de equipos, acercándose al modelo europeo ^(8,12,15). México solicita documentación del proceso de fabricación, incluyendo técnicas analíticas y pruebas microbiológicas ⁽¹⁷⁾. Panamá combina estándares internacionales con la exigencia de CoA por lote, documentación de origen y métodos analíticos específicos ⁽¹⁸⁾.

Argentina, Brasil y Chile se alinean parcialmente, incluyendo controles sobre esterilización, adición de

conservantes y actividad biológica ^(9,12,15). Colombia incorpora pruebas de pureza e identidad, como eliminación viral, y en México y Panamá se verifican identidad, pureza y condiciones de almacenamiento ^(8,17,18).

Respecto a la validación del proceso, Europa exige garantizar la consistencia entre lotes a través de estudios de estabilidad, reproducibilidad y evaluación de cambios con respaldo experimental ⁽¹⁰⁾. Argentina, Brasil y Colombia exigen validación de al menos tres lotes, mientras que Chile establece requisitos similares ^(8,9,12,15). México y Panamá, en cambio, no precisan criterios técnicos robustos, lo que limita la interoperabilidad entre fabricantes y autoridades sanitarias ^(17,18). En el marco del consenso del European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) y el World Allergy Organization (WAO), la validación del proceso de fabricación de los productos alergénicos constituye un elemento esencial para garantizar su calidad, seguridad y eficacia. Además, esta validación no debe limitarse al control del producto final, sino abarcar todo el ciclo de producción. En este contexto, se reconoce la importancia de contar con Buenas Prácticas de Fabricación (BPM), como condición indispensable ⁽³⁷⁾.

En cuanto a la extrapolación entre productos, la EMA solo la permite en grupos homólogos claramente definidos y con procesos idénticos ^(10,11). Según Kaul et al., la extrapolación de datos clínicos entre productos alergénicos de distintos fabricantes carece de fundamento científico debido a la falta de métodos estandarizados y referencias comunes que permitan comparaciones fiables entre extractos ⁽³⁸⁾. En línea con esta postura, Lorenz et al. señalan que, incluso cuando los productos comparten una fuente alergénica, las diferencias en los procesos de fabricación y en la composición molecular impiden establecer equivalencias clínicas válidas ⁽³⁹⁾. Godicke et al., por su parte, subrayan que cada producto debe demostrar de manera individual su seguridad y eficacia, y critican el uso de datos extrapolados en la evaluación regulatoria ⁽⁴⁰⁾.

En América Latina, Brasil, Colombia, Chile y Argentina permiten la extrapolación de datos únicamente bajo condiciones justificadas, como la pertenencia a grupos homólogos o el uso de estrategias de bracketing y matrixing, asegurando similitud estructural, inmunológica y de proceso entre productos ^(8,9,12,15). Panamá prohíbe la extrapolación entre productos individuales, aunque admite la inscripción por familia de extractos alergénicos, lo que representa un nivel limitado de agrupación dentro del marco regulatorio vigente. México permite la extrapolación entre productos similares, siempre que compartan atributos críticos y procesos de fabricación ^(17,18).

3.4 Caracterización y control del principio activo

Al definir qué es exactamente el principio activo, la mayoría de países adopta definiciones amplias. México toma un enfoque distinto, centrándose más en qué hace el producto (su función inmunológica) en lugar de qué es ⁽¹⁷⁾. Esta diversidad también se refleja en las pruebas de potencia, Argentina, Colombia y Chile especifican métodos técnicos como IgE binding y ELISA ^(8,9,12), mientras que Brasil y Panamá se apoyan en lineamientos internacionales más generales ^(15,18).

La caracterización precisa del principio activo constituye un eje central en la regulación de productos alérgenos, ya que permite garantizar su identidad, potencia, pureza y perfil inmunológico. Según la EMA y la FE, dicho principio activo puede estar compuesto por extractos naturales, proteínas purificadas (ya sean nativas o recombinantes) o derivados químicamente modificados como los alergoides. Para todos ellos, se exige una caracterización mediante técnicas validadas que incluyan materiales de referencia certificados y métodos específicos para cuantificar los alérgenos clínicamente relevantes ^(10,11).

Argentina, Colombia y México son los países que más se aproximan, al requerir el uso de técnicas analíticas para confirmar identidad y perfil alérgico, junto con ensayos de potencia biológica ^(8,12,17). México, no exige explícitamente la utilización de materiales de referencia certificados ni establece criterios diferenciados para alérgenos modificados o recombinantes ⁽¹⁷⁾. Por su parte, Chile y Brasil permiten la caracterización por métodos inmunoquímicos o bioquímicos, pero sin detallar exigencias sobre la validación de métodos ni la estandarización frente a estándares internacionales, lo cual limita la reproducibilidad de los resultados entre lotes o laboratorios ^(9,15). Panamá presenta un marco aún más general, solicitando únicamente confirmación de identidad y determinación de impurezas, sin especificar criterios técnicos para cuantificación o potencia ⁽¹⁸⁾.

Según Zimmer et.al, uno de los principales desafíos regulatorios es la escasa disponibilidad de preparaciones de referencia para muchos alérgenos y la heterogeneidad en los métodos analíticos empleados, lo cual impide la comparabilidad técnica entre productos ⁽³⁶⁾. Esta limitación se amplifica en contextos regulatorios como los latinoamericanos, donde en varios países no se exige el uso de estándares certificados, ni se establecen criterios específicos de validación metodológica para todos los componentes clínicamente relevantes.

La identificación individual de alérgenos es otro aspecto clave en la normativa europea. Tanto la FE como las guías de la EMA requieren cuantificación específica, especialmente cuando tienen relevancia clínica

demostrada ^(10,11). Este enfoque es respaldado por el Consenso Internacional de Inmunoterapia Alérgica, el cual destaca que la eficacia terapéutica de la AIT depende de la presencia controlada de alérgenos relevantes y de la exclusión de proteínas potencialmente sensibilizantes no deseadas ⁽³³⁾. En América Latina, la ANMAT y el INVIMA incorporan estos criterios con un nivel de exigencia comparable ^(8,12). En Chile, Brasil o México, la identificación de alérgenos individuales es opcional o no está claramente definida ^(9,15,17).

Si bien, algunos países como México y Colombia, permiten el uso de modelos animales, cultivos celulares o ensayos *in vitro* con sueros de pacientes, los criterios de validación, sensibilidad y reproducibilidad no siempre están alineados con los estándares europeos ^(8,17). Según Godicke ⁽⁴⁰⁾, la guía de la EMA para ensayos clínicos en inmunoterapia específica refuerza la necesidad de incorporar ensayos de potencia validados como parte integral del desarrollo clínico. Esta evaluación debe contemplar tanto la actividad alérgica total como la detección de componentes moleculares clínicamente relevantes, aplicando métodos estandarizados que aseguren la consistencia entre lotes y la fiabilidad regulatoria de los preparados alérgicos.

3.5 Control del producto terminado

La EMA exige especificaciones fisicoquímicas e inmunológicas estrictas, junto con la prohibición de mezclas sin justificación científica o con posibles interferencias analíticas ^(10,11).

En México y Argentina, se requiere ensayo de potencia (funcional o inmunológico), y validación de cada alérgeno en formulaciones mixtas. Ambos países exigen documentación de compatibilidad y estabilidad, alineándose estrechamente con los criterios europeos ^(12,17).

Colombia, Brasil y Chile también exigen pruebas de potencia, esterilidad y trazabilidad. Brasil destaca por exigir límites cuantitativos específicos, como un rango de 50-200% para potencia y de 80-120% para proteína total, comparables a la FE. Además, incorpora criterios para la adsorción en productos con aluminio y la validación de humedad residual, aspectos discutidos como claves para asegurar la estabilidad en el diálogo regulatorio entre el Paul-Ehrlich-Institut y la German Society for Allergology and Clinical Immunology (PEI/DGAKI 2023) ^(8,9,15,42).

En Panamá, aunque se contemplan pruebas básicas (potencia, esterilidad, perfil microbiológico), la normativa deja al fabricante definir y validar las especificaciones ⁽¹⁸⁾.

Un punto crítico abordado por la literatura es la validación obligatoria de las mezclas de alérgenos, dada la posibilidad

de interferencias y pérdida de inmunogenicidad si no se evalúan adecuadamente ⁽⁴²⁾. En América Latina, solo México, Argentina, Brasil y, en menor medida, Chile, contemplan esta validación formal ^(9,12,15,17). En contraste, Panamá o incluso Colombia no detallan la necesidad de ensayos funcionales específicos por componente dentro de mezclas, lo que plantea riesgos regulatorios y terapéuticos ^(8,18).

3.6 Estabilidad

En cuanto a la estabilidad del principio activo, tanto la EMA como la FE exigen estudios según las directrices de la International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), con énfasis en la conservación del perfil alergénico, la actividad total, la estabilidad de enzimas potencialmente degradantes como proteasas, y el mantenimiento de los alérgenos relevantes durante el almacenamiento ^(10,11). Estas exigencias se sustentan en evidencia científica que respalda la necesidad de controles longitudinales rigurosos, tal como señala Zimmer et al., quienes destacan que la estandarización específica del producto requiere verificar la estabilidad del extracto a lo largo de su vida útil mediante métodos analíticos validados y el uso de IHRP. El mantenimiento del contenido y la potencia de los alérgenos relevantes durante el almacenamiento es esencial para asegurar la consistencia clínica y regulatoria del preparado ⁽³⁶⁾.

Los países de América Latina muestran grados variables de alineación con estos estándares. Por ejemplo, Brasil adopta un enfoque más limitado, exigiendo únicamente que el producto mantenga al menos un 30% de su actividad alergénica al final del periodo de validez, sin detallar los métodos o criterios de aceptación ⁽¹⁵⁾. Panamá y México establecen requisitos generales sobre conservación de potencia e integridad, pero sin especificaciones técnicas comparables a las europeas ^(17,18). Este enfoque puede comprometer la capacidad de detectar degradación funcional en extractos complejos, cuya estabilidad es afectada por múltiples variables ⁽⁴⁰⁾.

Argentina solicita estudios en múltiples lotes, validación de la protección del envase, y un plan continuo de estabilidad durante la vida comercial del producto ⁽¹²⁾. Chile y Colombia también contemplan estudios completos con protocolos definidos ^(8,9). En cambio, Brasil no exige evaluación de estabilidad post-reconstitución, y Panamá y México se limitan a requerimientos generales sin detallar parámetros ni metodologías, lo cual puede limitar la reproducibilidad y confiabilidad del producto final ^(15,17,18). Según Kaul et al., el marco europeo ha elevado los requisitos de estabilidad al exigir la conservación del perfil alergénico en cada lote, aplicando métodos analíticos validados y extendiendo

estos estándares también a productos fabricados bajo la modalidad de NPP ⁽³⁸⁾.

La EMA permite extrapolar datos de estabilidad dentro de grupos homólogos, esta postura se sustenta en la heterogeneidad de los extractos alergénicos y la necesidad de validar cada combinación formulación-fuente de alérgeno de forma independiente ^(10,11,36). Los países latinoamericanos presentan variabilidad en esta dimensión. Se destaca que incluso dentro del concepto europeo de grupos homólogos, la extrapolación de datos está limitada y debe sustentarse en estudios formales, como subraya Kaul et al., quienes advierten que la caracterización molecular y la validación de potencia deben realizarse por separado para cada preparado, aun si comparte similitud estructural con otros ⁽³⁸⁾.

3.7 Estándares y material de referencia

En el marco regulatorio europeo, la estandarización de productos alergénicos se sustenta firmemente en el uso obligatorio de estándares oficiales y estándares internos (IHRP) ^(10,11). El IHRP se configura como una preparación representativa del proceso de fabricación definido en el dossier, y cumple una función central como punto de referencia para garantizar la consistencia de lotes. Este enfoque no sólo garantiza la trazabilidad y reproducibilidad del producto, sino que también permite la comparación inter-lote con base en criterios estandarizados ⁽¹⁰⁾. De manera complementaria, la guía EMA reconoce y regula explícitamente el uso de pools de sueros humanos como herramienta crítica para la caracterización funcional de alérgenos ^(10,11,33).

En contraste, los marcos regulatorios en América Latina presentan diferentes grados de adopción de estos estándares. Brasil se destaca en el uso del IHRP, que debe ser calibrado frente a un alérgeno internacional de referencia ⁽¹⁵⁾. Un enfoque similar se observa en Argentina y Colombia, quienes exigen el uso de estándares oficiales (como la FE o USP), así como IHRP o materiales internos trazables ^(8,12). Chile también exige el uso de IHRP o equivalentes, con criterios de trazabilidad, identidad y potencia claramente definidos. En cuanto a pools de sueros, su uso está permitido bajo justificación técnica y deben ser bien caracterizados ⁽⁹⁾. En México, si bien se exige el cumplimiento de estándares oficiales (como la Farmacopea Mexicana, la OMS o la OPS), no se menciona específicamente al IHRP ni su equivalente funcional ⁽¹⁷⁾. El uso de pools de sueros humanos se limita a productos como inmunoglobulinas y fáboterápicos, y su regulación se enfoca en aspectos de seguridad, sin referencia explícita a productos alergénicos. Panamá, por su parte, no reconoce formalmente el uso de IHRP ni la aplicación de pools de sueros en la evaluación de potencia o identidad de alérgenos. Aunque exige el uso

de estándares internacionales (ICH, OMS, farmacopeas oficiales), no establece mecanismos específicos para la estandarización interna de productos alérgenos biológicos ⁽¹⁸⁾.

La falta de armonización normativa y técnica limita la comparabilidad interproductos, compromete la estandarización de parámetros críticos ^(36,38) y la calidad de los productos disponibles, tanto para uso diagnóstico como terapéutico ⁽³⁷⁾. Además, la ausencia de IHRP puede obstaculizar la validación de potencia biológica mediante métodos analíticos reproducibles, impidiendo verificar la consistencia entre lotes durante la vida útil del producto, lo cual representa un componente crítico para la seguridad y eficacia clínica de la inmunoterapia alérgica ⁽³⁶⁾.

3.8 Ensayos de potencia y bioensayos

La normativa europea establece criterios detallados y diferenciados según la naturaleza del producto: extractos naturales, alérgenos recombinantes, alergoides y conjugados. Para los extractos no modificados, el método de referencia es el ensayo competitivo de unión a IgE, en el que se mide la capacidad del alérgeno para desplazar un estándar en su unión a IgE en sueros de pacientes sensibilizados. Esta técnica permite estimar la actividad total del extracto y debe correlacionarse con la presencia y concentración de alérgenos relevantes ^(10,11).

En el caso de los alérgenos recombinantes, se requiere una doble validación: cuantificación mediante ELISA con anticuerpos animales específicos y confirmación de actividad IgE mediante ensayos de binding con sueros humanos, lo que permite establecer una correlación entre cantidad y capacidad alérgica. Para los productos diseñados con reducción de reactividad IgE (como alergoides o conjugados), se exigen ensayos funcionales adicionales como liberación de histamina en basófilos o mastocitos humanos sensibilizados, inhibición de IgE o caracterización bioquímica mediante espectrometría de masas y cromatografía ⁽¹⁰⁾. La guía de la EMA subraya que todos los ensayos deben estar validados en cuanto a sensibilidad, especificidad, repetibilidad y relación con parámetros clínicos ^(10,11).

La normativa brasileña permite el uso de métodos *in vitro* como ELISA, inmunoblotting, inhibición de IgE específica y pruebas de radioinmuno electroforesis cruzada. También se aceptan métodos *in vivo* como pruebas cutáneas, y se exige que la potencia biológica se exprese en unidades calibradas frente a una IHRP, con un rango aceptable de variación entre 50 y 200% ⁽¹⁵⁾. Esta aproximación es coherente con los lineamientos europeos y refleja un esfuerzo por garantizar la consistencia clínica del producto ⁽³³⁾.

Chile adopta una postura similar, permitiendo el uso de ensayos de IgE binding, liberación de mediadores y ELISA, siempre que su justificación técnica sea sólida. Los métodos deben ser validados en parámetros como sensibilidad, especificidad, precisión y linealidad ⁽⁹⁾. Argentina también ha desarrollado criterios técnicos detallados. Se emplean ensayos de unión a IgE, liberación de mediadores celulares (como histamina), y bioensayos funcionales en líneas celulares. La normativa exige validación integral del método (incluyendo controles positivos y negativos), uso de estándares oficiales o internos calificados, y capacidad para detectar diferencias funcionales ⁽¹²⁾.

Colombia permite una gama de métodos *in vitro* (ELISA, inmunoblotting, CRIE, SDS-PAGE, HPLC) e *in vivo* (pruebas cutáneas), con requerimientos explícitos sobre el uso de pools de sueros y la justificación estadística de los ensayos ⁽⁸⁾. México, por el contrario, presenta un marco más general. Aunque contempla ensayos como ELISA, floculación o neutralización, su aplicación a productos alérgenos es limitada y no se establece como obligatoria la utilización de métodos como IgE binding o liberación de mediadores. La validación de la actividad biológica se basa en comparación con lotes patrón y estudios de estabilidad, sin requerimientos específicos sobre correlación funcional con la actividad alérgica ⁽¹⁷⁾. Panamá tampoco establece métodos específicos para alérgenos, aunque exige que los productos cumplan con las normas internacionales, lo que implica indirectamente el uso de técnicas como ELISA o IgE binding cuando estén contempladas por farmacopeas reconocidas ⁽¹⁸⁾.

Diversos estudios han señalado que la ausencia de criterios metodológicos en la evaluación de la potencia alérgica dificulta establecer comparaciones consistentes entre productos, incluso dentro de una misma clase terapéutica ^(33,36). Según Zimmer et al., la verificación de potencia debe realizarse mediante métodos analíticos validados que permitan detectar tanto la actividad alérgica total como el contenido de alérgenos individuales, siempre en relación con una IHRP. La ausencia de dicha referencia o de validación cruzada con parámetros clínicos puede dificultar la demostración de consistencia entre lotes y afectar directamente la seguridad y eficacia de la inmunoterapia ⁽³⁶⁾.

3.9 Aspectos regulatorios y legales

En todos los países analizados, el marco legal aplicable a productos alérgenos incorpora referencias explícitas o implícitas a farmacopeas oficiales y guías internacionales como de la EMA, lo cual evidencia una tendencia hacia la armonización regulatoria.

3.10 Grupos homólogos

Uno de los aspectos más innovadores en la regulación europea de productos alergénicos es el reconocimiento formal de los grupos homólogos, concepto ampliamente desarrollado por la EMA. Este enfoque permite la extrapolación de datos de calidad, seguridad y eficacia desde un alérgeno representativo hacia otros miembros del grupo, siempre que se demuestre similitud estructural, biológica, inmunológica y de proceso de fabricación ⁽¹⁰⁾. Zimmer et al. complementan este enfoque destacando que la caracterización molecular y el uso de IHRP son fundamentales para verificar la comparabilidad real dentro de cada grupo homólogo ⁽³⁶⁾. Sin embargo, Kaul et al. advierten que esta extrapolación solo puede realizarse en una medida limitada, y requiere validación experimental específica por producto, particularmente en cuanto a potencia y composición alérgica ⁽³⁸⁾.

Entre los países latinoamericanos analizados, se evidencia una adopción parcial o adaptada de este principio (tabla 3).

4. Regulaciones en el contexto peruano

Estado actual del marco regulatorio

El marco regulatorio peruano sobre productos alergénicos utilizados en inmunoterapia específica se caracteriza por su generalidad y falta de especificidad técnica. La Ley N.º 29459 ⁽⁴³⁾ y su reglamento ⁽⁴⁴⁾ establecen criterios generales para productos biológicos, y clasifican a los alérgenos como productos inmunológicos, pero no contemplan disposiciones orientadas a la estandarización, control de calidad ni clasificación técnica de los alérgenos y grupos homólogos.

El país ha adoptado compromisos internacionales mediante su participación en iniciativas como la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF), Centro de Innovación en Ciencias Regulatorias (CIRS), OMS, entre otros, sin embargo, no se ha traducido aún en guías técnicas nacionales aplicables a extractos alergénicos.

Factibilidad de implementación de un marco técnico especializado

La posibilidad de adoptar en Perú regulaciones similares a las de otros países Latinoamericanos o España es factible, pero requiere un abordaje gradual, coordinado y técnicamente sostenido. La experiencia regional

demuestra que la cooperación internacional puede facilitar este proceso. El país ha demostrado capacidad para implementar procedimientos simplificados en el registro de productos biológicos ⁽⁴⁴⁾. No obstante, se requieren mecanismos adicionales a la Ley 32319 ⁽⁴⁵⁾, que permitan el registro de productos alergénicos aprobados en países de alta vigilancia sanitaria (PAVS), reconociendo en primera instancia a los alérgenos y grupos homólogos, y con la correspondiente vigilancia sanitaria por parte de la DIGEMID, así también se pueden aplicar vías regulatorias facilitadas.

Implicancias en salud pública

El establecimiento de un marco normativo específico para extractos alergénicos en Perú tendría implicancias directas en la mejora de la atención de enfermedades respiratorias alérgicas, que representan una carga creciente en las zonas urbanas ⁽⁴⁶⁾. Una regulación clara permitirá garantizar la calidad, seguridad y eficacia de estos productos mediante estándares claros de fabricación, control de calidad, almacenamiento y etiquetado, alineado con las buenas prácticas internacionales; favorecería la homogeneidad y estandarización de estos productos, lo que llevaría a reducir las reacciones adversas o la falta de respuesta terapéutica, fortalecería la vigilancia sanitaria permitiendo la trazabilidad y la creación de un registro nacional de extractos alergénicos, una herramienta esencial para monitorear la seguridad y efectividad de estos productos. Además, este marco específico podría impulsar la investigación y el desarrollo tecnológico en alergología, facilitando la producción local regulada. Todo ello contribuirá a mejorar los indicadores sanitarios y fortalecer el sistema sanitario peruano.

5. Propuesta regulatoria para productos alergénicos en Perú

A partir del análisis comparativo, proponemos implementar en Perú una regulación específica, basada en los diez ejes temáticos desarrollados en el presente estudio y través de un mecanismo de gradualidad, para facilitar el acceso rápido y temprano a este tipo de terapias.

Como eje central de esta propuesta, se sugiere que instituciones regulatorias como el MINSA, DIGEMID, y el Instituto Nacional de Salud (INS), en conjunto, establezcan comités técnicos multidisciplinarios y desarrollen una Guía Técnica Nacional para el Registro Sanitario de Productos Alergénicos.

Continúa en la pág. 38

Tabla 3. Comparación de ejes temáticos de las normas de referencia *versus* la normatividad latinoamericana sobre productos alérgenos.

N°	Eje temático	Chile	México	Colombia	Argentina	Panamá	Brasil
1.	Alcance y aplicabilidad	La norma regula alérgenos para diagnóstico y tratamiento, incluye productos modificados como los “depot” o alérgenos, extractos nativos. También establece alternativas de sustento para algunos requisitos para registro sanitario.	Tipos de productos que regula: vacunas (vivas atenuadas, inactivadas, recombinantes, conjugadas), toxoides, fáboterápicos, inmunoglobulinas específicas; incluye diagnóstico y tratamiento	Extractos concentrados, alérgenos recombinantes, alérgenos conjugados, productos terminados e intermedios, productos modificados tipo “depot” para inmunoterapia prolongada; diagnóstico in vivo y tratamiento con alérgenos específicos.	La norma regula productos biológicos como extractos, recombinantes, biosimilares, innovadores, vacunas, radiofármacos, biotecnológicos, productos conjugados y alérgenos; incluye diagnóstico y tratamiento respaldado por estudios clínicos y no clínicos.	Los decretos 27 y 340 regulan extractos alérgenos, medicamentos biotecnológicos recombinantes, anticuerpos monoclonales, vacunas, hemoderivados y sueros inmunes; uso para prevención, diagnóstico y tratamiento.	Productos regulados: extractos alérgenos, vacunas alérgicas, productos para diagnóstico “ <i>in vivo</i> ”, productos manipulados “nominal ao paciente” o “uso do profesional habilitado”; finalidad: diagnóstico y tratamiento.
2.	Requisitos para materias primas	Identificación taxonómica, documentación de origen y uso de técnicas como ELISA o SDS-PAGE, descripción morfológica, bioquímica o genética.	Identificación taxonómica y genética (PCR/secuenciación). CoA por lote. ELISA para antígeno, SDS-PAGE y electroforesis para perfil proteico, HPLC/SEC para impurezas, LC-MS cuando aplique. Esterilidad, LAL, PCR para adventicios. Documentación de bancos, trazabilidad y calificación de proveedores. Solo se permite 1% de material extraño.	Identificación taxonómica y CoA del proveedor. RAST/IgE binding, ELISA, SDS-PAGE, IEF e inmunoblot para proteínas reactivas. HPLC y espectroscopia. Esterilidad, LAL, PCR para adventicios. Documentación de bancos, trazabilidad y calificación de proveedores. Solo se permite 1% de material extraño.	Identificación completa de fuente. CoA y bancos celulares documentados. SDS-PAGE, HPLC, espectrometría de masas. ELISA e inmunoblot para alérgenos. Esterilidad, LAL, cribado viral (PCR/serología). Documentación de proceso, historial de cultivo, validación de bancos y viral clearance.	CoA del API y documentación de origen. ELISA, SDS-PAGE, HPLC para impurezas, PCR genética y pruebas microbiológicas (esterilidad, LAL). BPM del proveedor y trazabilidad.	Identificación documental de fuente y CoA. SDS-PAGE / inmunoelectroforesis para perfil proteico. HPLC para fraccionamiento. ELISA e inmunoensayos. Espectrometría de masas cuando sea necesario. Esterilidad, LAL, cribado viral y validación de limpieza/inactivación. Documentación de extracción, PPIR caracterizado, trazabilidad completa.
3.	Fabricación y validación	Se acepta pruebas de identidad y potencia en el producto terminado; especificaciones de calidad definidas para producto intermedio. Veneno de himenópteros no debe mezclarse.	NOM-036-SSA2-2012 exige documentación detallada del proceso, verificación de identidad y pureza, cadena de frío; validación mediante estudios de estabilidad, potencia y seguridad; extrapolación permitida solo entre productos similares.	Proceso de fabricación detallado (extracción, purificación, etc.), diagramas de flujo, controles en proceso; extrapolación permitida bajo condiciones específicas; grupo homólogo de alérgenos definido.	Descripción completa del proceso desde banco celular hasta producto final, diagramas de flujo, controles en proceso, validación del proceso, justificación para extrapolación entre productos similares.	Documentación completa de etapas de fabricación, diagramas de flujo, parámetros críticos, controles en proceso, validación bajo BPM; extrapolación entre productos no permitida.	Descripción paso a paso del proceso, diagramas de flujo, identificación de productos intermedios, controles en proceso; validación técnica de métodos; extrapolación permitida dentro de un mismo grupo o familia de alérgenos.

Tabla 3. Comparación de ejes temáticos de las normas de referencia *versus* la normatividad latinoamericana sobre productos alérgénicos. *Viene de la pág. 37*

N°	Eje temático	Chile	México	Colombia	Argentina	Panamá	Brasil
4.	Caracterización del principio activo	Apariencia, descripción, identidad, pureza, perfil de impurezas, contaminación microbiológica; aceptable en producto intermedio.	Sustancia biológica que provoca respuesta inmune; ensayos de identidad, pureza, alérgenos relevantes, potencia en modelos animales o celulares.	Sustancia biológicamente activa del material alérgico; ensayos de identidad, pureza, potencia; ingredientes recombinantes declarados; alérgenos relevantes evaluados; uso IHRP o estándares internacionales.	Definición amplia para productos biológicos; ensayos de identidad (bioquímicos e inmunológicos), pureza, control de alérgenos relevantes; ensayos de potencia funcional; justificación de métodos y trazabilidad.	Sustancia responsable de acción terapéutica; ensayos de identidad, pureza y potencia; confirmación de actividad terapéutica; esterilidad según forma farmacéutica.	Sustancia alérgica de fuentes animales, vegetales o biotecnológicas; ensayos de identidad, potencia y pureza; perfil proteico y detección de alérgenos relevantes; potencia expresada en Unidades Biológicas o contenido proteico total.
5.	Control del producto terminado	Productos diagnóstico: estudios de toxicología aguda; productos tratamiento: estudios de toxicología subaguda; eficacia documentada mediante provocación alérgica y ensayos clínicos; aplica concepto de familia taxonómica para extrapolación.	Pruebas de potencia, pureza, esterilidad, adsorción, especificaciones físico-químicas; mezclas requieren ensayos individuales y validación conjunta; no mezcla informal.	Certificado de análisis incluye especificaciones, resultados de QC; mezclas justificadas y documentadas; grupos homólogos permiten extrapolación; productos tipo kit detallados.	Ensayos de potencia, pureza, esterilidad y adsorción; bioensayos funcionales; especificaciones físicoquímicas e inmunológicas; validación para mezclas multicomponentes; no mezclas sin compatibilidad.	Confirmación de actividad terapéutica efectiva, pureza, ausencia de contaminantes; esterilidad obligatoria según forma farmacéutica; especificaciones definidas por fabricante; adsorción no mencionada.	Potencia, pureza, esterilidad, adsorción (para productos adsorbidos); especificaciones de humedad y alérgenos; documentación de mezclas y validación individual o por extrapolación dentro de familia de alérgenos.
6.	Estabilidad	Estabilidad para alérgeno representativo de grupo homólogo; post autorización, estabilidad on-going; para mezclas fuera de grupo homólogo se requiere estudio; liberación de mediadores como prueba de potencia.	Estabilidad del principio activo y producto final; extrapolación entre productos solo si son similares y con evidencia técnica; cumplimiento de normativas.	Estabilidad de principio activo y producto final; extrapolación permitida bajo condiciones técnicas estrictas dentro de grupos homólogos de alérgenos.	Estudios evidencian estabilidad del principio activo y producto final; extrapolación permitida solo con justificación científica sólida.	Estabilidad del principio activo y producto final; extrapolación entre productos no permitida.	Estudios de estabilidad justifican validez; extrapolación de datos entre productos de mismo grupo/familia de alérgenos aplicable; al final, al menos 30% de actividad alérgica nominal.
7.	Estándares de referencia	Permite el uso de Pools provenientes de pacientes alérgicos; adopta IHRP para principio activo y producto terminado; calificación mediante caracterización y actividad biológica.	Cumplimiento de estándares oficiales: Farmacopea Mexicana, OMS, OPS; uso de pools de sueros permitido para inmunoglobulinas y faboterápicos.	Uso de PRI y estándares oficiales; uso de estándares internacionales permitidos con estudios comparativos; pools de sueros humanos permitidos.	Uso de farmacopeas internacionales (USP, EP) e IHRP cuando existan; material de referencia interno bien caracterizado permitido; pools de sueros permitidos con trazabilidad.	IHRP no mencionado ni requerido; pools de sueros no regulados ni reconocidos.	Exige PPiR calibrado frente a alérgeno de referencia internacional; pools de sueros permitidos para identificación de alérgenos relevantes.

Tabla 3. Comparación de ejes temáticos de las normas de referencia *versus* la normatividad latinoamericana sobre productos alérgénicos. *Viene de la pág. 38*

N°	Eje temático	Chile	México	Colombia	Argentina	Panamá	Brasil
8.	Ensayos de potencia	Ensayos de IgE binding, liberación de mediadores y ELISA	ELISA, floculación, pruebas en animales, neutralización, IgE binding.	Métodos in vitro generación de IgE (IgE binding, ELISA, inmunoblotting, CRIE, SDS-PAGE, IEF, HPLC) y métodos in vivo (prick test, eritema intradérmico); validación con PRI o estándar internacional; uso de pools de sueros.	Ensayos funcionales bioensayos sobre líneas celulares o receptores; métodos de unión a IgE y liberación de mediadores; ELISA, SDS-PAGE, HPLC; validación de métodos, trazabilidad y controles.	Ensayos de potencia para demostrar actividad terapéutica efectiva; monografías, estudios de estabilidad y validación conforme a farmacopeas y guías internacionales.	In vivo (pruebas cutáneas) y métodos in vitro (ELISA, inmunoblotting, radioinmunoelctroforesis, inhibición IgE específica); validación asegurando potencia 50%-200% del valor nominal y uso de PPIR calibrado.
9.	Aspectos regulatorios	Ley de Bases Generales de Salud, Decreto Supremo N° 3/2010 (ISP), Farmacopea de Chile, guías internacionales (EMA, ICH), compromisos de estudios de estabilidad y farmacovigilancia post-registro	Ley General de Salud, Ley Federal de Metrología, Farmacopea Mexicana, guías internacionales, controles post-registro	Decretos: 677/1995, 426/2009, 162/2004, 549/2001; Resoluciones: 2514/1995, 1400/2001, 3028/2008, 0255/2007, 1672/2004; normas INVIMA y BPM OMS	ANMAT regula bajo disposiciones 7075/11, 7729/11, 3397/12 y Circular 11/19; exige CTD, plan de estabilidad y farmacopeas oficiales	Ley 419/24 integra farmacopeas y guías internacionales; farmacovigilancia y control post-autorización; cada producto con expediente técnico completo	Ley n° 6.360/76 y su Decreto reglamentario n° 79.094/77 (modificado por el Decreto n° 3.961/01), Ley n° 6.437/77, normas internas ANVISA como Decreto n° 3.029/99 y Portaria n° 593/00; integra farmacopeas y guías internacionales; compromisos post-autorización exigidos
10.	Grupos homólogos	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí

6. Limitaciones del estudio

Este estudio presenta algunas limitaciones que deben considerarse al interpretar sus hallazgos. Al basarse exclusivamente en el análisis documental de marcos regulatorios, no se abordan aspectos relacionados con la aplicación práctica de las normativas, lo cual restringe la comprensión de su eficacia operativa. Sin embargo, esta limitación se compensa parcialmente al incluir una revisión exploratoria de la literatura, que permite contextualizar y contrastar los marcos normativos con evidencia técnica y clínica publicada.

Por otro lado, el enfoque del estudio se centró en aspectos técnicos de calidad, seguridad y eficacia, sin profundizar en dimensiones económicas, comerciales o de acceso terapéutico. Si bien esta delimitación fue intencional para enfocar el estudio y garantizar un análisis técnico más preciso, se reconoce que futuras investigaciones podrían incorporar metodologías complementarias, como estudios de costo-beneficio, análisis de impacto sanitario o entrevistas a actores clave, para evaluar la viabilidad y equidad de las propuestas regulatorias en el contexto peruano.

CONCLUSIÓN

Los hallazgos evidencian una significativa heterogeneidad en la regulación de productos alérgicos en América Latina, con diferencias sustanciales respecto a los estándares europeos. Esta situación resalta la necesidad de avanzar hacia marcos normativos más específicos y armonizados. Para el caso peruano, se propone el desarrollo de una guía técnica nacional que incorpore buenas prácticas internacionales y responda a las particularidades locales e internacionales para el acceso oportuno a este tipo de terapias.

Contribuciones de autoría. Los autores declaran que cumplen con los criterios de autoría recomendados por el ICMJE.

Roles según CRediT. RAV y CGC participaron de la conceptualización, metodología, recolección de la información, redacción, corrección y edición, redacción - borrador original, redacción - revisión y edición.

Declaración de conflictos de intereses. Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses.

Financiamiento. Autofinanciado

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zheng J, Jin YJ, Wang CH, Feng C, Lai XY, Hua SQ, et al. Global, regional, and national epidemiology of allergic diseases in children from 1990 to 2021: findings from the Global Burden of Disease Study 2021. *BMC Pulm Med*. 2025 Jan 31;25(1):54. doi: [10.1186/s12890-025-03518-y](https://doi.org/10.1186/s12890-025-03518-y).
2. Shin YH, Hwang J, Kwon R, Lee SW, Kim MS, GBD 2019 Allergic Disorders Collaborators, et al. Global, regional, and national burden of allergic disorders and their risk factors in 204 countries and territories, from 1990 to 2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Allergy*. 2023 Aug;78(8):2232-54. doi: [10.1111/all.15807](https://doi.org/10.1111/all.15807).
3. Penagos M, Durham SR. Allergen immunotherapy for long-term tolerance and prevention. *J Allergy Clin Immunol*. 2022 Mar 1;149(3):802-11. doi: [10.1016/j.jaci.2022.01.007](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.01.007).
4. Vogelberg C, Klimek L, Brüggemann B, Jutel M. Real-world evidence for the long-term effect of allergen immunotherapy: Current status on database-derived European studies. *Allergy*. 2022;77(12):3584-92. doi: [10.1111/all.15506](https://doi.org/10.1111/all.15506).
5. Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, Alviani C, Angier E, Arasi S, et al. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. 2020 May;31 Suppl 25(Suppl 25):1-101. doi: [10.1111/pai.13189](https://doi.org/10.1111/pai.13189).
6. Baumann LM, Romero KM, Robinson CL, Hansel NN, Gilman RH, Hamilton RG, et al. Prevalence and risk factors for allergic rhinitis in two resource-limited settings in Peru with disparate degrees of urbanization. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(1):192-199. doi: [10.1111/cea.12379](https://doi.org/10.1111/cea.12379).
7. Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human (CMDh). Recommendations on Common Regulatory Approaches for Allergen Products. Heads of Medicines Agencies; July 2020 [citado 03 de julio de 2025]. Disponible en: https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMDh_h/procedural_guidance/01_General_Info/CMDh_399_2019_clean_Rev0_2020_07.pdf
8. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Guía para la solicitud de registro sanitario para productos alérgicos [internet]. Bogotá: INVIMA; 2015 [citado 03 de julio de 2025]. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/sites/default/files/medicamentos-productos-biologicos/ASS-RSA-GU053.pdf>
9. Instituto de Salud Pública de Chile. Guía técnica para el registro sanitario de alérgenos [internet]. Santiago de Chile: ISP; 2023 [citado 03 de julio de 2025]. Disponible en: https://www.ispch.gob.cl/wp-content/uploads/resoluciones/32139_Res.401-23_Gu%C3%ADa_Al%C3%A9rgenos.pdf
10. European Medicines Agency. Allergen products: production and quality issues - Scientific guideline [internet]. Amsterdam: EMA; 2008 [citado 23 de julio de 2025]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/allergen-products-production-quality-issues-scientific-guideline>
11. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. European Pharmacopoeia. Suplemento

- 11.7. Allergen products [internet]. France: EDQM; 2025. [citado 23 de julio de 2025]. Disponible en: <https://pheur.edqm.eu/app/11-7/search/>
12. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Disposición 7075/2011 Establécense los requisitos y exigencias para el registro de especialidades medicinales de origen biológico [internet]. Buenos Aires: ANMAT; 2011 [citado 23 de julio de 2025]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/disposici%C3%B3n-7075-2011-188580/texto>
13. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Disposición 705/2005 Requisitos para la inscripción de vacunas. Presentación de la documentación técnica. Establecimientos elaboradores. Información Preclínica-Clínica. Formularios [internet]. Buenos Aires: ANMAT; 2005 [citado 23 de julio de 2025]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/disposici%C3%B3n-705-2005-103738/actualizacion>
14. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Disposición 6826/2002. Prácticas y procedimientos de fabricación, control y comercialización que se deben aplicar para asegurar que las instalaciones, métodos y controles usados en la elaboración y venta de productos alergénicos para uso *in vivo* sean adecuados para asegurar la eficacia, calidad, estabilidad y seguridad de los mismos [Internet]. Buenos Aires: ANMAT; 2002 [citado 23 de julio de 2025]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/>
15. Ministerio da Saude. Resolução - RDC Nº 233-2005, Regulamento técnico de produção e controle de qualidade para registro, alteração pós-registro e revalidação dos extratos alergênicos e dos produtos alergênicos [Internet]. Brasil; 2005 [citado 23 de julio de 2025]. Disponible en: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2005/rdc0233_17_08_2005.html
16. Estados Unidos Mexicanos. Ley General de Salud. México D.F.: Diario Oficial de la Federación; 7 de febrero de 1984 [Última reforma publicada 07 de junio de 2024; citado 23 de julio 2025].: Disponible en: <https://www.gob.mx/senasica/documentos/ley-general-de-salud-299430?state=published>
17. Secretaria de Salud México. NOM-036-SSA2-2012, Prevención y control de enfermedades. Aplicación de vacunas, toxoides, faboterápicos e inmunoglobulinas en el humano [Internet]. México D.F.: 2012. [citado 23 de julio de 2025]. Disponible en: <http://www.gob.mx/salud/documentos/nom-036-ssa2-2012-prevencion-y-control-de-enfermedades-aplicacion-de-vacunas-toxoides-faboterapicos-e-inmunoglobulinas-en-el-humano>
18. Ministerio de Salud de la República de Panamá. Resolución N°047 de 10 de febrero de 2023, que aprueba el procedimiento para la inscripción de productos alergénicos [Internet]. Panamá: 2023 [citado 23 de julio 2025]. Disponible en: https://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/publicacion-general/resol._047_10-02-2023_aprueba_procedimiento_para_la_inscripcion_productos_alergenicos.pdf
19. Ministerio de Salud de Panamá. Decreto ejecutivo N°197 Por el cual se reglamentan las normas para los estudios de estabilidad, señalados en la Ley 1 de 10 de enero de 2001, se dictan y derogan otras disposiciones [Internet]. 2009. Disponible en: <https://www.gacetaoficial.gob.pa/pdfTemp/26268/17401.pdf>
20. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Disposición 4061/2023. Guía de estabilidad [internet]. Buenos Aires: ANMAT; 2023 [citado 23 de julio 2025]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/disposición-4061-2023-384863>
21. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 55 de 16/12/2010. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências [Internet]. Brasil: ANVISA; 2010 [citado 26 de julio de 2025]. Disponible en: https://anvisa.gov.br/legis/arquivos/pdf/Resolucao_RDC_55_2010.pdf
22. Ministerio de Salud de Chile. Subsecretaría de Salud Pública. Decreto 3/2010. Aprueba reglamento del sistema nacional de control de los productos farmacéuticos de uso humano [Internet]. Santiago de Chile: 2010 [citado 26 de julio de 2025]. Disponible en: <https://www.bcn.cl/leychile/navegar?idNorma=1026879>
23. Ministerio de Salud de Chile. Norma técnica N° 170 sobre registro sanitario de productos biotecnológicos derivados de técnicas ADN recombinantes. Santiago de Chile: agosto 2014 [citado 26 de julio de 2025]. Disponible en: <https://www.ispch.cl/sites/default/files/Norma%20Biotecnologicos.pdf>
24. Ministerio de Salud de Chile. Resolución exenta: 2232/2020, aprueba formato de presentación de antecedentes para las solicitudes de registro sanitario de productos farmacéuticos [Internet]. Santiago de Chile: 2020 [citado 26 de julio de 2025]. Disponible en: <https://www.bcn.cl/leychile/navegar?idNorma=1150372>
25. Instituto de Salud Pública de Chile. Requerimientos para laboratorio farmacéutico de producción [Internet]. Santiago de Chile: ISP; 2010. [citado 26 de julio de 2025]. Disponible en: <https://www.ispch.gob.cl/wp-content/uploads/2022/03/Requerimientos-para-Lab-Farmacaceutico-Produccion.pdf>
26. Ministerio de Salud de Chile. Resolución exenta 1773. Guía para la realización y presentación de estudios de estabilidad de productos farmacéuticos en Chile [internet]. Santiago de Chile: 2003 [citado 26 julio de 2025]. Disponible en: <https://www.ispch.cl/sites/default/files/Guia%20DE%20ESTABILIDAD.pdf>
27. Ministerio de Salud y Protección Social. Decreto 1782 de 2014 [Internet]. Bogotá: MINSAL; setiembre de 2014 [citado 26 julio de 2025]. Disponible en:

- https://www.minsalud.gov.co/normatividad_nuevo/decreto%201782%20de%202014.pdf
28. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución Número 3690 de 2016, por la cual se expide la Guía de Estabilidad de Medicamentos Biológicos [Internet]. 2016 [citado 26 de julio de 2025]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-3690-2016.pdf>
 29. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Guía para la presentación de estudios de estabilidad de medicamentos en investigación [Internet]. Bogotá: INVIMA; 2018. Disponible en: https://www.invima.gov.co/sites/default/files/medicamentos-productos-biologicos/ASS-RSA-GU055_1.pdf
 30. Secretaría de Salud México. NOM-059-SSA1-2015. Buenas prácticas de fabricación de medicamentos. 2016 [citado 2025 Jul 26]. Disponible en: https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5424575&fecha=05/02/2016#gsc.tab=0
 31. Secretaría de Salud México. NORMA Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2015, Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios. [Internet]. México D.F.: 2016 [citado 26 julio de 2025]. Disponible en: https://www.dof.gob.mx/normasOficiales/6039/salud3a12_C/salud3a12_C.html
 32. Ministerio de Salud de la República de Panamá. Decreto Ejecutivo N° 95, que reglamenta la ley 1 de 10 de enero de 2001, sobre medicamentos y otros productos para la salud humana. [Internet]. Ciudad de Panamá: 2019 [citado 26 julio de 2025]. Disponible en: <https://vlex.com.pa/vid/decreto-ejecutivo-n-95-930798111>
 33. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W, et al. International Consensus on Allergen Immunotherapy II: Mechanisms, standardization, and pharmacoconomics. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Feb;137(2):358–68. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1300.
 34. Kaul S, May S, Lüttkopf D, Vieths S. Regulatory environment for allergen-specific immunotherapy. *Allergy*. 2011 Jun;66(6):753–64. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02552.x.
 35. Bonertz A, Mahler V, Vieths S. New guidance on the regulation of allergen products: key aspects and outcomes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020 Dec;20(6):624–30. doi: 10.1097/ACI.0000000000000687.
 36. Zimmer J, Vieths S, Kaul S. Standardization and Regulation of Allergen Products in the European Union. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016 Mar;16(3):21. doi: 10.1007/s11882-016-0599-4.
 37. Bonertz A, Roberts GC, Hoefnagel M, Timon M, Slater JE, Rabin RL, et al. Challenges in the implementation of EAACI guidelines on allergen immunotherapy: A global perspective on the regulation of allergen products. *Allergy*. 2018;73(1):64–76. doi: 10.1111/all.13266.
 38. Kaul S, Englert L, May S, Vieths S. Regulatory aspects of specific immunotherapy in Europe. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010 Dec;10(6):594–602. doi: 10.1097/ACI.0b013e32833fd5d2.
 39. Lorenz AR, Luttkopf D, Seitz R, Vieths S. The regulatory system in europe with special emphasis on allergen products. *Int Arch Allergy Immunol*. 2008;147(4):263–75. doi: 10.1159/000146074.
 40. Gödicke V, Hundt F. Registration trials for specific immunotherapy in Europe: advanced guidance from the new European Medical Agency guideline. *Allergy*. 2010 Dec;65(12):1499–505. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02436.x.
 41. Zimmer J, Mahler V. Regulatory framework for development and marketing authorization of allergen products for diagnosis of rare type I and type IV allergies: The current status. *Allergol Sel*. 2024;8:212–9. doi: 10.5414/ALX02505E.
 42. Pfaar O, Hamelmann E, Taube C, Wagenmann M, Wedi B, Werfel T, et al. DGAKI and PEI in dialogue 2023: Diagnostics and allergen immunotherapy. *Allergol Sel*. 2023;7:229–35. doi: 10.5414/ALX02450E.
 43. Congreso de la Republica. Ley N°29459, Ley de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios [Internet]. Lima; 2009 [citado 26 julio de 2025]. Disponible en: https://www.leyes.congreso.gob.pe/Documentos/2016_2021/Proyectos_de_Ley_y_de_Resoluciones_Legislativas/PL07492-20210409.pdf
 44. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Decreto Supremo N.º 016-2011-SA. Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios [Internet]. Perú: DIGEMID; 2011 [citado 26 julio de 2025]. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/webDigemid/normas-legales/2011/decreto-supremo-no-016-2011-sa/>
 45. Ley N° 32319. Ley que establece medidas para facilitar el acceso a medicamentos y productos biológicos registrados en países de alta vigilancia sanitaria destinados al tratamiento de enfermedades raras, huérfanas, cáncer y demás enfermedades [Internet]. Lima: Diario El Peruano; 2025 [citado 26 julio de 2025]. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/webDigemid/normas-legales/2025/ley-n-32319/>
 46. Ministerio de Salud de Perú. Perú es uno de los siete países con mayor severidad de asma en el mundo [Internet]. Lima: MINSA; 2025 [citado 26 julio de 2025]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/35273-peru-es-uno-de-los-siete-paises-con-mayor-severidad-de-asma-en-el-mundo>