



**Universidad
Norbert Wiener**

**UNIVERSIDAD PRIVADA NORBERT WIENER
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ENFERMERÍA
ESPECIALIDAD: CUIDADO ENFERMERO EN EMERGENCIAS Y
DESASTRES**

**EFFECTIVIDAD DE LA INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL
EN PACIENTE CON ASMA EN LA REDUCCIÓN DE
EXASERBACIONES**

**TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO
DE ESPECIALISTA EN CUIDADO ENFERMERO EN
EMERGENCIAS Y DESASTRES**

Presentado por:

**AUTOR: MEZA PAIMA, CARLOS RODOLFO
GUEVARA MACEDO, CYANTHIA PAOLA**

ASESOR: MG. CALSIN PACOMPIA, WILMER

**LIMA – PERÚ
2018**

DEDICATORIA

A nuestros padres y familiares que nos brindaron su apoyo incondicional en nuestra formación profesional, a nuestro hijo que es el motor que brinda la energía extra para siempre seguir adelante.

AGRADECIMIENTO

A nuestros docentes, por sus enseñanzas e instrucciones que contribuyen en nuestra formación profesional, quienes además nos motivan constantemente para la culminación del presente estudio.

Asesor: MG. WILMER CALSIN PACOMPIA

JURADO

Presidente: Dra. Rosa Pérez Siguas

Secretario: Dra. María Hilda Cárdenas Cárdenas

Vocal: Mg. Anika Remuzgo Artezano

INDICE

Carátula	i
Hoja en blanco	ii
Dedicatoria	iii
Agradecimiento	iv
Asesor	v
Jurado	vi
Índice	vii
Índice de tablas	ix
RESUMEN	x
ABSTRACT	xi
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	
1.1. Planteamiento del problema	12
1.2. Formulación del problema	19
1.3. Objetivo	19
CAPITULO II: MATERIALES Y MÉTODOS	
2.1. Diseño de estudio: Revisión sistemática	20
2.2. Población y muestra	20
2.3. Procedimiento de recolección de datos	20
2.4. Técnica de análisis	21

2.5. Aspectos éticos	21
CAPITULO III: RESULTADOS	
3.1. Tablas	22
CAPITULO IV: DISCUSIÓN	
4.1. Discusión	36
CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	
5.1. Conclusiones	40
5.2. Recomendaciones	42
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	

ÍNDICE TABLAS

	Pág.
Tabla 1: Resultados sobre la efectividad de la inmunoterapia sublingual en paciente con asma en la reducción de exacerbaciones.	22
Tabla 2: Resumen sobre estudios sobre la efectividad de la inmunoterapia sublingual en paciente con asma en la reducción de exacerbaciones.	32

RESUMEN

Objetivo: Analizar las evidencias sobre la efectividad de la inmunoterapia sublingual en paciente con asma en la reducción de exacerbaciones. **Materiales y Métodos:** El tipo de investigación del presente estudio fue cuantitativo con un diseño de revisión sistemática. La población estuvo constituida por 27 estudios y la muestra por 10 artículos científicos publicados e indizados en las bases de datos científicos, el instrumento fue búsqueda en base de datos: Scielo, BVS, Cochrane Library, Pubmed, PMC, Wiley Online Library, Asociación Española de Pediatría, para la evaluación de los artículos se utilizó el método GRADE el cual evaluó la calidad de evidencia y la fuerza de recomendación. **Resultados:** De los 10 artículos el 100% refieren que la ITSL es efectiva por que disminuye los síntomas y la medicación de rescate (EMR). Los estudios muestran que grupos con SLIT tienen menos exacerbaciones de asma que los grupos placebo. Observaron una reducción significativa en TASS, TSS y TMS. Niños con menos probabilidad de asistir a los servicios de urgencias, mejora el volumen espiratorio forzado en 1 s. Hay pruebas sólidas que confirman que la inmunoterapia sublingual mejora los síntomas del asma. **Conclusiones:** Posterior a la revisión sistémica, se concluye que 10 de los 10 artículos evidencian que la inmunoterapia sublingual es efectivo y seguro en los pacientes con asma, reduce las exacerbaciones, mejora la hipersensibilidad bronquial, produce mejoría clínica sintomática sostenida y disminuye el uso de medicación, se demuestra que ha sido un tratamiento factible, reduce la asistencia a los servicios de urgencias, los ingresos hospitalarios, y mejora la calidad de vida.

Palabras clave: “Efectividad”, “inmunoterapia sublingual” “paciente con asma” “reducir exacerbaciones”.

SUMMARY

Objective: To analyze the evidence on the effectiveness of sublingual immunotherapy in patients with asthma in the reduction of exacerbations.

Materials and Methods: The type of research in this study was quantitative with a systematic review design. The population was constituted by 27 studies and the sample by 10 scientific articles published and indexed in the scientific databases, the instrument was search in database: Scielo, VHL, Cochrane Library, Pubmed, PMC, Wiley Online Library, Spanish Association of Pediatrics, for the evaluation of the articles the GRADE method was used which evaluated the quality of evidence and the strength of recommendation. **Results:** Of the 10 articles, 100% report that SLIT is effective because it reduces symptoms and rescue medication (EMR). Studies show that groups with SLIT have fewer asthma exacerbations than placebo groups. They observed a significant reduction in TASS, TSS and TMS. Children less likely to attend emergency services, improve forced expiratory volume in 1 s. There is strong evidence confirming that sublingual immunotherapy improves asthma symptoms. **Conclusions:** After the systemic review, it is concluded that 10 of the 10 articles show that sublingual immunotherapy is effective and safe in patients with asthma, reduces exacerbations, improves bronchial hypersensitivity, produces sustained symptomatic clinical improvement and decreases the use of medication, it is demonstrated that it has been a feasible treatment, it reduces the attendance to the emergency services, the hospital admissions, and it improves the quality of life.

Key words: "Effectiveness", "sublingual immunotherapy" "patient with asthma" "reduce exacerbations".

INTRODUCCIÓN

1.1. Planteamiento del problema.

El asma es una de las principales enfermedades no transmisibles, se trata de una enfermedad crónica que provoca inflamación y estrechamiento de las vías que conducen el aire a los pulmones; el principal factor de riesgo de padecer asma son las sustancias y partículas inhaladas que pueden provocar reacciones alérgicas o irritar las vías respiratorias (1).

El asma es una enfermedad frecuente en Latinoamérica y en la población mundial. En 60 a 80% de los casos existe un componente atópico en su fisiopatología, con una o varias fuentes de alérgenos como causa de los síntomas. Casi siempre se inicia durante la primera década de la vida y aunque en un grupo importante de pacientes suele remitir durante la adolescencia, muchos continúan con los síntomas y tiende a empeorar con el transcurrir de los años (2).

Su prevalencia ha ido en aumento en todo el mundo en las dos últimas décadas, especialmente en los países industrializados. La educación permanente de los pacientes continúa siendo un pilar fundamental en el control del asma (3).

El asma es una enfermedad respiratoria frecuente a largo plazo que afecta a aproximadamente 300 000 000 de personas en todo el mundo. Aproximadamente la mitad de los pacientes con asma tienen un componente alérgico importante en su enfermedad, lo que puede proporcionar la posibilidad de un tratamiento mejor dirigido. La inmunoterapia sublingual (ITSL) reduce los síntomas de asma al administrar dosis mayores de un alérgeno (p.ej. ácaro del polvo doméstico, extracto de polen) bajo la lengua para inducir la tolerancia inmunitaria (4).

Aunque no se puede curar, el asma se puede controlar con un tratamiento adecuado con broncodilatadores, anticolinérgicos, aerosoles y la inmunoterapia que se está utilizando en diferentes países principalmente europeos y EE.UU. La inmunoterapia consiste en la administración controlada de los alérgenos que producen los síntomas en el paciente, con el fin de suprimir la reacción alérgica progresivamente. La inmunoterapia puede aplicarse por diversas vías: en parches epidérmicos, mediante aplicación directa en los ganglios linfáticos, y en la mucosa conjuntival y nasal, entre otras. Sin embargo, actualmente se cuenta con mayor evidencia científica sobre la efectividad de la aplicación por la vía sublingual (oral). Solo la inmunoterapia tiene un efecto benéfico que perdura después de su suspensión y permite una reducción significativa del proceso inflamatorio, en ocasiones, incluso total. Además, por su efecto preventivo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) la ha denominado como “la vacuna contra las alergias” (5).

Las alergias implican una reacción exagerada del sistema inmunológico ante un estímulo ambiental que comúnmente es inocuo para quienes no las padecen.

Los estímulos provienen de proteínas que reciben el nombre de “alérgenos” y pueden inducir una reacción alérgica en las personas genéticamente predispuestas. Esta reacción exagerada se traduce en un conjunto de síntomas cuyo rango va desde manifestaciones leves hasta aquellas fatales. Cuando una persona sufre una enfermedad alérgica, es necesario determinar las causas que producen los síntomas y hacer los cambios ambientales necesarios para evitarlos o reducir su efecto. Entre las causas más frecuentes de las alergias están los ácaros, tan comunes en países tropicales como Colombia, así como varias especies de animales (perro, gato, caballo, entre otros), y el polen proveniente de plantas y árboles (ciprés, fresno, etc.). Las medidas encaminadas a reducir la cantidad de polvo en el aire (no barrer sino trapear, forrar colchones con cubiertas antialérgicas, entre otras) pueden reducir la concentración de las proteínas alérgicas, pero estas medidas no suelen ser suficientes para controlar completamente los síntomas. Los pacientes en quienes se ha determinado la causa de los síntomas son tratados con alérgenos a base de extractos estandarizados, es decir, con inmunoterapia. Su administración es gradual hasta alcanzar la dosis máxima en un ambiente controlado y bajo supervisión médica especializada para evitar reacciones indeseadas. Se ha observado que la administración continua de dosis altas de los alérgenos por vía sublingual incrementa la tolerancia de los pacientes a la exposición cotidiana, lo que mejora sustancialmente su calidad de vida y permite reducir el tratamiento farmacológico, así como la mortalidad y la morbilidad. La inmunoterapia dura entre tres y cinco años, y logra el control de los síntomas hasta 15 años después de finalizado el tratamiento. Las vías de administración más comunes son las inyecciones subcutáneas (usualmente aplicadas una vez al mes cuando se alcanza la dosis de mantenimiento) y la vía sublingual (de 2 a 6 gotas diarias). La elección de la frecuencia y la vía de administración dependen de la enfermedad y de las preferencias del paciente y el médico alergólogo tratante (5).

Se ha reportado el empleo de la inmunoterapia sublingual (ITSL) a partir de los 4 años de edad en pacientes con o sin asma, sensibilizados a los ácaros domésticos. Otros autores prefieren incluir pacientes a partir de los 5 años de edad, en el caso de ensayos clínicos aleatorios doble ciego con placebo. Los estudios en menores de esa edad y en especial los menores de 2 años, tienen la dificultad de que no se conoce con exactitud la prevalencia de la enfermedad y de la sensibilización, debido a las dificultades en el diagnóstico. Por otra parte, la prevalencia de sensibilización a los alérgenos de ácaros se incrementa en varios países del mundo, constituyendo un factor de riesgo para el desarrollo del asma. A lo que se añade que hasta el momento resulta difícil controlar el ambiente del hogar, para reducir la exposición temprana a esos alérgenos. Es por ello que resulta necesario contar con una alternativa de tratamiento, consistente en desarrollar desde los primeros años de vida, la tolerancia a los alérgenos con un tratamiento apropiado. Con el propósito de encontrar la vacuna adecuada, se ha avanzado en la producción industrial de extractos alérgenos. En igual sentido, se han desarrollado las técnicas de alergia molecular diferenciando aquellas moléculas responsables de los síntomas, para lograr el manejo apropiado de los pacientes que padecen enfermedades alérgicas. Técnica que aún no está disponible para todos los servicios de alergología y resulta poco conocida en muchos países. Sin embargo, los extractos alérgenos industriales pueden ser usados por cualquier especialista. Se trata de productos de calidad, purificados y estandarizados con una potencia alérgica determinada en los laboratorios productores acorde los estándares internacionales. A pesar de que cada laboratorio tiene sus referencias internas, se ha comprobado que la potencia relativa con extractos alérgenos es similar en varias industrias productoras a ciclo completo, lo que proporciona resultados análogos en las pruebas. No obstante ello, a pesar de que los productos disponibles tienen alta calidad, el empleo de los mismos se restringe a niños con edades superiores a 2 años, lo cual interfiere con una estrategia de lograr cambios tempranos en la respuesta inmune frente a los ácaros y lograr mejorar la calidad de vida. Es incuestionable el impacto negativo del Asma en las

dimensiones física, psicológica y social. La cual se va reflejando a medida que el paciente crece y se desarrolla con una marcada afectación en la vida familiar, como se aprecia en los controles programados en la Atención Primaria de Salud (6).

Estudios recientes han mostrado que la ITSL mantiene sus efectos hasta cinco años después de descontinuada y previene la aparición de nuevas sensibilizaciones. Tiene más aceptación entre los pacientes, pues se evitan el pinchazo y puede administrársele en el hogar. Se considera una terapia segura y ha sido validada recientemente por un panel de expertos y la Organización Mundial de la Salud, para uso clínico rutinario en niños y adultos (7).

Lima es la capital de Sudamérica con más casos de asma, provocados principalmente por el alto grado de humedad, la contaminación ambiental y situaciones de estrés. El neumólogo Alfredo Pachas, presidente del Comité del Asma de la Sociedad Peruana de Neumología, advirtió a la Agencia Andina que en las temporadas de otoño e invierno se incrementan los casos de crisis asmáticas, especialmente en niños y adultos mayores, la población más vulnerable (8).

En Perú Especialistas del Seguro Social de Salud (EsSalud), advirtieron que uno de cada cinco niños sufre de asma en nuestro país, y que esta enfermedad se presenta con frecuencia ante los cambios bruscos de temperatura. Se estima que el asma afecta a un 25% de la población, siendo una de las tasas más altas que se registran en América Latina (9).

Un tratamiento novedoso y efectivo para prevenir el asma y la rinitis alérgica, denominado "Inmunoterapia Sublingual", el cual modifica el curso de la enfermedad alérgica y evita que se convierta en asma bronquial, constituye una importante alternativa en el tratamiento de este problema de salud que afecta a 265 mil menores de cinco años en el Perú. Vicky Penalillo, especialista del Centro Especializado en Alergia y Asma Infantil, señaló que el asma es la

enfermedad crónica más común en los niños por estar dispuestos a los cambios climáticos. En ese sentido, sostuvo que la Inmunoterapia Sublingual es una nueva alternativa de administración de la Inmunoterapia, que es efectiva, segura y cómoda para utilizarla en niños y adolescentes. La especialista recomendó a los padres de familia estar informados de los síntomas más frecuentes del asma tales como la tos, la respiración entrecortada y la compresión en el pecho.

Estos síntomas pueden sobrevenir varias veces al día o a la semana, y en algunas personas se agravan durante la actividad física o por la noche.

Refirió que según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las muertes por asma aumentarán en casi un 20 por ciento en los próximos 10 años si no se toman medidas urgentes (10).

En nuestro país, no se han encontrado estudios relacionados con el uso de la inmunoterapia sublingual en pacientes con asma, aun así existe en nuestro país especialistas alergólogos que ya emplean la inmunoterapia para tratar pacientes con asma. Su empleo debe de formar parte de una estrategia terapéutica que minimice las exacerbaciones de los pacientes con asma.

En el Hospital I EsSalud Juanjui, durante el año 2017 se atendieron en el servicio de emergencias 204 pacientes con asma, en el presente año de enero hasta agosto se atendieron 88 pacientes con asma, los cuales solo reciben tratamiento para la crisis y exacerbaciones, los cuales pueden volver a repetirse en cualquier momento, lo que genera más visitas al servicio de emergencia a falta de un tratamiento más efectivo como la inmunoterapia sublingual.

El propósito principal del presente trabajo, es determinar cuál es la efectividad de la inmunoterapia sublingual en paciente con asma en la reducción de exacerbaciones y así poder disponer de un tratamiento más efectivo y seguro para el arsenal del asma que permite un mayor control de la enfermedad, lo que reducirá las visitas constantes al servicio de emergencia, el efecto psicológico de carga familiar y personal que supone una terapia larga y costosa además,

supondría una mayor adhesión al tratamiento y la posibilidad de control de la enfermedad, que es el objetivo principal para obtener mejor calidad de vida.

1.2. Formulación del problema.

La pregunta formulada para la revisión sistemática se desarrolló bajo la metodología PICO y fue la siguiente:

P = Paciente/ Problema	I = Intervención	C = Intervención de comparación	O = Outcome Resultados
Pacientes con asma	Inmunoterapia sublingual	Efectividad en la disminución de exacerbaciones

¿Cuál es la efectividad de la inmunoterapia sublingual en paciente con asma en la reducción de exacerbaciones?

1.3. Objetivo

Analizar las evidencias sobre la efectividad de la inmunoterapia sublingual en paciente con asma en la reducción de exacerbaciones.

CAPITULO II: MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Diseño de estudio:

El tipo de investigación del presente estudio fue cuantitativo con un diseño de revisión sistemática. La revisión sistemática forma parte de la investigación secundaria, la cual parte del estudio de las pruebas disponibles sobre una determinada intervención, con el objeto de responder a cuestiones concretas, siguiendo una metodología explícita y rigurosa. La revisión sistemática se ha convertido así en un diseño de investigación en sí misma en el que las unidades de estudio, en lugar de pacientes o unidades administrativas, son los trabajos originales que se revisan (11).

2.2. Población y muestra.

La población estuvo constituido por 27 estudios y la muestra por 10 artículos científicos publicados e indizados en las bases de datos científicos y que responden a artículos publicados en idioma español, inglés y portugués, con una antigüedad no mayor de diez años.

2.3. Procedimiento de recolección de datos.

La recolección de datos se realizó a través de la revisión bibliográfica de artículos de investigaciones tanto nacionales como internacionales que tuvieron como tema principal efectividad de la inmunoterapia sublingual

en paciente con asma en la reducción de exacerbaciones; se incluyeron los artículos de mayor nivel de evidencia y se excluyeron los menos relevantes. Se realizó la búsqueda de artículos científicos completos. El algoritmo de búsqueda sistemática de evidencias fue el siguiente:

Efectividad AND inmunoterapia sublingual.

Inmunoterapia AND sublingual en asma

Inmunoterapia AND reducir exacerbaciones.

Base de datos:

Scielo, Biblioteca Virtual en Salud (BVS), Cochrane Library, Pubmed, PMC, Wiley Online Library, Asociación Española de Pediatría.

2.4. Técnica de análisis.

El análisis de la revisión sistémica se realizó con la elaboración de una tabla de resumen (Tabla N° 2) con los datos principales de cada artículo, el cual nos permitió evaluar y compara los puntos y características que concuerdan. También se realizó la evaluación crítica con criterios pre establecidos que permitió determinar la calidad de la evidencia a través del método de GRADE.

El sistema GRADE es una herramienta que permite evaluar la calidad de la evidencia y graduar la fuerza de las recomendaciones en el contexto de desarrollo de guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas o evaluación de tecnologías sanitarias (12).

2.5. Aspectos éticos.

La evaluación crítica de los artículos científicos revisados, estuvo de acuerdo a las normas técnicas de la bioética en la investigación verificando que cada uno de ellos haya dado cumplimiento a los principios éticos en su ejecución.

CAPÍTULO III: RESULTADOS

Estudios sobre la efectividad de la inmunoterapia sublingual en paciente con asma en la reducción de exacerbaciones.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

1. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen Y Numero
Olimpio Rodríguez-Santos, María del Carmen Reyes-Almaguer	2015	Efectividad 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 (6)	Vaccimonitor http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-028X2015000200005&lang=pt Cuba	Vol.24 N° 2

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos Éticos	Resultados	Conclusión
Observacional, analítico retrospectivo, de casos y controles	389 individuos	El estudio no refiere	Para el cuestionario de asma hubo disminución de: la tos, modificación de síntomas por exposición al polvo, dificultad para inhalar, despertarse por la mañana con síntomas de asma, síntomas por la condición del tiempo o la contaminación del aire, despertarse por la noche a causa del asma, disminución de síntomas por exponerse a olores o perfumes fuertes, disminución de los síntomas de asma que impidan dormir bien y en batallar para respirar.	Con los resultados obtenidos en este estudio y las evidencias aportadas se concluye que la ITSL con vacunas BIOCEN de extractos de ácaros es efectiva y segura en la rinitis alérgica y en el asma bronquial, en niños desde los 6 meses hasta los 24 meses de vida.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

2. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen Y Numero
Á. Gimeno Díaz de Atauri, M.P. González Rodríguez	2011	En niños alérgicos con asma o rinitis, ¿es útil la inmunoterapia? (13)	Pediatría Atención Primaria http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322011000300011&lang=pt España	Vol.13 N°51

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos Éticos	Resultados	Conclusión
Revisión Sistemática	3 artículos	El estudio no refiere	En niños con RCA, con o sin asma, la IT por cualquier vía no ha demostrado que mejore los síntomas o reduzca la medicación. Un estudio posterior al revisado, ya analizado en Evidencias en Pediatría, encuentra que la ITSL disminuye los síntomas y la medicación de rescate (EMR). Sin embargo, la mejoría clínica es pequeña (1,6 puntos de diferencia de media sobre una puntuación total de 18). El EMR varía 0,19 puntos sobre un total de 3. Además, la media de EMR de 0,79 en el grupo placebo y de 0,60 en el de ITSL implica que la mayoría de los pacientes no precisaron medicación independientemente del tratamiento recibido.	La inmunoterapia sublingual en dosis altas produce mejoría sintomática y disminuye el uso de medicación en niños con asma y alergia al polen de gramíneas.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

3. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen Y Numero
Roncada, Cristian; Bugança, Bianca Martininghi; Soldera, Karina; Pitrez, Paulo Márcio.	2017	Inmunoterapia sublingual en el tratamiento del asma alérgica: una revisión sistemática con metanálisis (14)	Clinical and Biomedical Research http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/biblio-876759 Brasil	Vol.37 N°4

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos Éticos	Resultados	Conclusión
Revisión sistemática con metanálisis.	9 artículos	El estudio no refiere	Al final del estudio, hubo una reducción en el uso de corticosteroides nasales para controlar la rinitis síntomas en el grupo SLIT en comparación con el grupo placebo (p = 0.004). Durante todo el período de tratamiento, el grupo SLIT se encontró que tenía menos exacerbaciones de asma que el grupo placebo (p = 0.007). Además, los autores encontraron que el uso de inhaladores se redujo significativamente después de 25 meses de tratamiento en ambos grupos.	En el subgrupo de pacientes con asma moderada, el porcentaje de los pacientes con asma totalmente controlada fueron mayores en el grupo SLIT comparado con el grupo placebo. Sin embargo, el autor sugiere que la sensibilización con SLIT en grandes grupos de pacientes con persistencia moderada el asma puede ser efectivo y seguro para alcanzar el asma control cuando se combina con terapia con esteroides.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

4. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen Y Numero
Madelaine Espinosa Domínguez, Bettsys Cepeda Martínez, Yanet Rodríguez Souto	2012	Evaluación de los efectos inmunológicos humorales, alérgicos y clínicos de la inmunoterapia sublingual en niños con asma bronquial (15)	Mediciego http://bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol_18noespc_2012/pdf/T10.pdf Cuba	Vol. 12 N°8

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos Éticos	Resultados	Conclusión
Ensayo clínico	20 niños	El estudio no refiere	Un año después de la Inmunoterapia Sublingual se obtuvo discreta respuesta hiposensibilizante en más del 50% de los pacientes, los niveles de Inmunoglobulina E no mostraron cambios significativos, aunque cualitativamente evaluada el 80% de los pacientes tuvieron valores normales. La mejoría clínica fue evidente en todos los niños y no se presentaron reacciones colaterales durante el tratamiento. Se demuestra que ha sido un tratamiento factible y seguro que mejora la sintomatología clínica en los niños con asma bronquial.	La ITSL por el método de deglución, administradas dosis altas de alérgeno es factible para ser aplicada en niños de 3 años y mayores, es un tratamiento seguro que no provoca reacciones colaterales durante la aplicación, lo que produce efectos clínicos beneficiosos y reducción de la medicación en niños con asma bronquial.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

5. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen Y Numero
Karakoc-Aydiner E , Eifan AO , Baris S , Gunay E , Akturk E , Akkoc T , Bahceciler NN , Barlan IB .	2015	Efecto a largo plazo de la inmunoterapia sublingual y subcutánea en niños alérgicos al ácaro del polvo con asma / rinitis: un ensayo prospectivo controlado aleatorizado de 3 años (16)	J Investig Allergol Clin Immunol https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26727762 Turquía	Vol. 25 N°5

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos Éticos	Resultados	Conclusión
Ensayo controlado aleatorizado prospectivo	48 niños	El estudio no refiere	Se observó una reducción significativa en TASS, TSS y TMS para HDM-SCIT y HDM-SLIT en el año 3 de tratamiento en comparación con el inicio y los controles, con una mejoría significativa en los síntomas de rinitis para ambos grupos en comparación con los controles.	Los niños asmáticos sensibilizados con HDM tratados durante al menos 3 años con SCIT o SLIT mostraron una mejoría clínica sostenida.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

6. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen Y Numero
Olimpio Rodríguez-Santos, Nancy del Valle-Monteagudo	2018	Inmunoterapia con extractos industriales de ácaros domésticos en niños menores de 5 años de edad con rinitis y asma (17)	Vaccimonitor http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-028X2018000200004&lng=es&nrm=iso&tlng=es Cuba	Vol.27 N°2

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos Éticos	Resultados	Conclusión
Estudio longitudinal retrospectivo de cohorte histórica	182 niños	El estudio no refiere	Los niños menores de 5 años con ITSL tienen hasta tres veces menos probabilidad de asistir a los servicios de urgencias e ingresar en hospitales que los que no reciben este tratamiento. Resultados estos que concuerdan con otras investigaciones realizadas en Cuba (16-19). En relación al consumo de medicamentos, los niños que reciben ITSL tienen menos probabilidad de consumir medicamentos que los que no reciben ITSL. La puntuación de calidad de vida fue superior en el grupo de estudio en relación con el grupo control, con una puntuación superior en los que reciben ITSL.	La ITSL reduce la asistencia a los servicios de urgencias, los ingresos hospitalarios, el consumo de medicamentos y mejora la calidad de vida.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

7. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen Y Numero
Jae Hyun Lim, Jin Youp Kim, Doo Hee Han, Chul Hee Lee, Seung-No Hong, Jee Hye Wee, Sue K. Park, Chae-Seo Rhee	2017	La inmunoterapia sublingual (SLIT, por sus siglas en inglés) para los ácaros del polvo doméstico no previene la sensibilización al alérgeno y la hipersensibilidad bronquial en niños con rinitis alérgica (18)	Plos One https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5555666/ Francia	Vol.12 N°8

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos Éticos	Resultados	Conclusión
Estudio de cohorte prospectivo	221 pacientes pediátricos	El estudio no refiere	Después de 3 años de seguimiento, solo el porcentaje de eosinófilos en suero disminuyó de manera más significativa en el grupo con SLIT que en el grupo sin SLIT. La distribución de alérgenos sensibilizados distintos de HDM mostró una tendencia creciente después de 3 años en ambos grupos. La edad avanzada y un pequeño número de alérgenos sensibilizados afectaron la mejora de la hipersensibilidad bronquial, independientemente de la SLIT.	HDM SLIT en niños con rinitis alérgica durante 3 años en Corea no afecta la prevención de la nueva sensibilización y el aumento de la tasa de poli-sensibilización, y mejoró la hipersensibilidad bronquial.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

8. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen Y Numero
I. Stelmach , J. Kaczmarek - Woźniak, P. Majak, M. Olszowiec - Chlebna, J. Jerzynska	2009	Efectividad y seguridad de la inmunoterapia sublingual en altas dosis en un esquema de máxima velocidad en niños alérgicos al polen de gramíneas (19)	Clinical and Experimental Allergy https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19134016 Polonia	Vol.3 N°39

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos Éticos	Resultados	Conclusión
Ensayo prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado	50 niños	El estudio no refiere	El SLIT mejoró significativamente las puntuaciones de los síntomas del asma (41% frente al grupo placebo), redujo los síntomas nasales (25% versus grupo placebo) y el uso de medicamentos de rescate (10% versus grupo placebo), mejoró el volumen espiratorio forzado en 1 s, pero no tuvo efecto en los síntomas oculares, hiperreactividad nasal, flujo espiratorio máximo y volumen espiratorio forzado entre 25% y 75% de la capacidad vital. Después de la segunda temporada de SLIT, se observó una mejora en la hiperreactividad bronquial.	La ITSL en altas dosis mejora los síntomas de asma, los síntomas nasales y disminuye la necesidad de medicación en niños con asma y alergia al polen de gramíneas.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

9. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen Y Numero
Lin SY, Erekosima N, Kim JM, Ramanathan M, Suarez-Cuervo C, Chelladurai Y, Ward D, Segal JB.	2013	Inmunoterapia sublingual para el tratamiento de la rinoconjuntivitis alérgica y el asma: una revisión sistemática (20)	Jama https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23532243/ EE.UU	Vol.309 N°12

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos Éticos	Resultados	Conclusión
Revisión sistemática con metanálisis	63 estudios	El estudio no tiene	Hay pruebas sólidas que confirman que la inmunoterapia sublingual mejora los síntomas del asma, con 8 de 13 estudios que informaron una mejoría superior al 40% respecto al comparador. El uso de medicamentos para el asma y las alergias disminuyó en más del 40% en 16 de 41 estudios de inmunoterapia sublingual con evidencia de grado moderado. La evidencia moderada confirma que la inmunoterapia sublingual mejora los síntomas de la conjuntivitis (13 estudios), los síntomas combinados y las puntuaciones de los medicamentos (20 estudios) y la calidad de vida específica de la enfermedad (8 estudios).	La evidencia general proporciona un grado de evidencia de grado moderado para respaldar la efectividad de la inmunoterapia sublingual para el tratamiento de la rinitis alérgica y el asma, pero aún se necesitan estudios de alta calidad para responder preguntas sobre las estrategias de dosificación óptimas.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

10. Autor	Año	Nombre de la Investigación	Revista donde se ubica la Publicación	Volumen Y Numero
Rivas Juesas, González de Dios J.	2008	La inmunoterapia sublingual demuestra ser efectivo en los niños con asma alérgico (21)	Evidencias en Pediatría https://www.researchgate.net/publication/28217415_La_inmunoterapia_sublingual_demuestra_ser_eficaz_en_los_ninos_con_asma_alergico España	Vol.4 N°2

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos Éticos	Resultados	Conclusión
Metanálisis	9 artículos	El estudio no presenta	Los nueve EC seleccionados incorporaron a 441 pacientes, 232 de los cuales recibieron IS y 209 placebo. La IS muestra una reducción de los síntomas de asma comparado con placebo, con una diferencia media estandarizada (DME **): -1,14 (IC 95%: -2,10 a -0,18; p = 0,02), con marcada heterogeneidad (I2: 94,4%). Variable medicación de rescate: los siete EC seleccionados incorporaron 366 pacientes, 192 de los cuales recibieron IS y 174 placebo. La IS muestra una reducción de la medicación de rescate comparado con el placebo, con una DME de -1,63 (IC95%: -2,83 a -0,44; p = 0,007), con marcada heterogeneidad (I2: 95,4%)	La IS produce una reducción de los síntomas de asma y del uso de medicación de rescate en niños con asma alérgico, comparado con placebo.

Tabla 2: Resumen de estudios sobre la efectividad de la inmunoterapia sublingual en paciente con asma en la reducción de exacerbaciones.

Diseño de estudio / Título	Conclusiones	Calidad de evidencias(s egún Sistema GRADE)	Fuerza de recomendación	País
<p>Casos y Controles</p> <p>Efectividad 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.</p>	<p>El estudio concluye que la ITSL con vacunas BIOCEN de extractos de ácaros es efectivo y segura en la rinitis alérgica y en el asma bronquial, en niños desde los 6 meses hasta los 24 meses de vida.</p>	Moderado	Débil	Cuba
<p>Revisión Sistemática</p> <p>En niños alérgicos con asma o rinitis, ¿es útil la inmunoterapia?</p>	<p>El estudio concluye que la inmunoterapia sublingual en dosis altas produce mejoría sintomática y disminuye el uso de medicación en niños con asma y alergia al polen de gramíneas.</p>	Alta	Fuerte	España
<p>Revisión sistemática con metanálisis.</p> <p>Inmunoterapia sublingual en el tratamiento del asma alérgica: una revisión sistemática con metanálisis.</p>	<p>El estudio concluye que durante todo el período de tratamiento, el grupo SLIT se encontró que tenía menos exacerbaciones de asma que el grupo placebo.</p>	Alta	Fuerte	Brasil

Ensayo Clínico	<p>La ITSL por el método de deglución, administradas dosis altas de alérgeno es factible para ser aplicada en niños de 3 años y mayores, es un tratamiento seguro que no provoca reacciones colaterales durante la aplicación, lo que produce efectos clínicos beneficiosos y reducción de la medicación en niños con asma bronquial.</p>	Alto	Fuerte	Cuba
<p>Evaluación de los efectos inmunológicos humorales, alérgicos y clínicos de la inmunoterapia sublingual en niños con asma bronquial</p>				
Ensayo Controlado Aleatorizado Prospectivo	<p>El estudio concluye que los niños asmáticos sensibilizados con HDM tratados durante al menos 3 años con SCIT o SLIT mostraron una mejoría clínica sostenida.</p>	Alto	Fuerte	Turquía
<p>Efecto a largo plazo de la inmunoterapia sublingual y subcutánea en niños alérgicos al ácaro del polvo con asma / rinitis: un ensayo prospectivo controlado aleatorizado de 3 años.</p>				
Estudio Longitudinal Retrospectivo De Cohorte Histórica	<p>El estudio concluye que la ITSL reduce la asistencia a los servicios de urgencias, los ingresos hospitalarios, el consumo de medicamentos y mejora la calidad de vida.</p>	Moderado	Débil	Cuba
<p>Inmunoterapia con extractos industriales de ácaros domésticos en niños menores de 5 años de edad con rinitis y asma.</p>				

<p>Estudio De Cohorte Prospectivo</p> <p>La inmunoterapia sublingual (SLIT, por sus siglas en inglés) para los ácaros del polvo doméstico no previene la sensibilización al alérgeno y la hipersensibilidad bronquial en niños con rinitis alérgica.</p>	<p>El estudio concluye que la HDM SLIT en niños con rinitis alérgica durante 3 años en Corea no afecta la prevención de la nueva sensibilización y el aumento de la tasa de poli-sensibilización, y mejoró la hipersensibilidad bronquial.</p>	Moderac	Débil	Francia
<p>Ensayo Prospectivo, Aleatorizado, Doble Ciego, Controlado</p> <p>Efectividad y seguridad de la inmunoterapia sublingual en altas dosis en un esquema de máxima velocidad en niños alérgicos al polen de gramíneas.</p>	<p>El estudio concluye que La ITSL en altas dosis mejora los síntomas de asma, los síntomas nasales y disminuye la necesidad de medicación en niños con asma y alergia al polen de gramíneas.</p>	Alta	Fuerte	Polonia
<p>Revisión Sistemática Con Metanálisis</p> <p>Inmunoterapia sublingual para el tratamiento de la rinoconjuntivitis alérgica y el asma: una revisión sistemática.</p>	<p>El estudio concluye que la evidencia general proporciona un grado de evidencia de grado moderado para respaldar la efectividad de la inmunoterapia sublingual para el tratamiento de la rinitis alérgica y el asma, pero aún se necesitan estudios de alta calidad para responder preguntas sobre las estrategias de dosificación óptimas.</p>	Alta	Fuerte	EEUU.

Metanálisis	El estudio concluye que la IS produce una reducción de los síntomas de asma y del uso de medicación de rescate en niños con asma alérgico, comparado con placebo.	Alta	Fuerte	España
La inmunoterapia sublingual demuestra ser efectivo en los niños con asma alérgico				a

CAPITULO IV: DISCUSIÓN

La revisión sistemática de los 10 artículos científicos sobre la efectividad de la inmunoterapia sublingual en paciente con asma en la reducción de exacerbaciones, fueron tomados de las siguientes bases de datos: Scielo, Biblioteca Virtual en Salud (BVS), Cochrane Library, Pubmed, PMC, Wiley Online Library, Asociación Española de Pediatría.

Posterior a la revisión sistemática de los artículos, del 100%, el 30% corresponden a Cuba, 20% España, 10% Brasil, 10% Francia, 10% EE.UU, 10% Turquía y 10% Polonia. En relación a los diseños y tipos de estudios el 20% revisión sistémica con metanálisis, 10% meta-análisis y 10% ensayo clínico, 10% estudio longitudinal retrospectivo de cohorte histórica y 10% casos y controles, 10% ensayo controlado aleatorizado prospectivo, 10% estudio de cohorte prospectivo y 10% ensayo prospectivo, aleatorizado, doble ciego controlado.

Olimpio (4) en su estudio concluye que para el cuestionario de asma hubo disminución de: la tos, modificación de síntomas por exposición al polvo, dificultad para inhalar, despertarse por la mañana con síntomas de asma, síntomas por la condición del tiempo o la contaminación del aire, despertarse por la noche a causa del asma, disminución de síntomas por exponerse a olores o perfumes fuertes, disminución de los síntomas de asma que impidan dormir bien y en batallar para respirar, dicho estudio coincide con Gimeno (10) indicando que En niños con RCA, con o sin asma,

la IT por cualquier vía no ha demostrado que mejore los síntomas o reduzca la medicación. Un estudio posterior al revisado, ya analizado en Evidencias en Pediatría, encuentra que la ITSL disminuye los síntomas y la medicación de rescate (EMR). Sin embargo, la mejoría clínica es pequeña (1,6 puntos de diferencia de media sobre una puntuación total de 18). El EMR varía 0,19 puntos sobre un total de 3. Además, la media de EMR de 0,79 en el grupo placebo y de 0,60 en el de ITSL implica que la mayoría de los pacientes no precisaron medicación independientemente del tratamiento recibido, del mismo modo Roncada (11) concluye en su estudio que hubo una reducción en el uso de corticosteroides nasales para controlar la rinitis síntomas en el grupo SLIT en comparación con el grupo placebo ($p = 0.004$). Durante todo el período de tratamiento, el grupo SLIT se encontró que tenía menos exacerbaciones de asma que el grupo placebo ($p = 0.007$). Además, los autores encontraron que el uso de inhaladores se redujo significativamente después de 25 meses de tratamiento en ambos grupos.

Madelaine (12) quien concluye que un año después de la Inmunoterapia Sublingual se obtuvo discreta respuesta hiposensibilizante en más del 50% de los pacientes, los niveles de Inmunoglobulina E no mostraron cambios significativos, aunque cualitativamente evaluada el 80% de los pacientes tuvieron valores normales. La mejoría clínica fue evidente en todos los niños y no se presentaron reacciones colaterales durante el tratamiento. Se demuestra que ha sido un tratamiento factible y seguro que mejora la sintomatología clínica en los niños con asma bronquial.

Karakoc-Aydiner (13) en su estudio concluye que se observó una reducción significativa en TASS, TSS y TMS para HDM-SCIT y HDM-SLIT en el año 3 de tratamiento en comparación con el inicio y los controles, con una mejoría significativa en los síntomas de rinitis para ambos grupos en comparación con los controles, dicho estudio concuerda con Olimpio (14) indicando que los niños menores de 5 años con ITSL tienen hasta tres veces menos probabilidad de asistir a los servicios de urgencias e ingresar en hospitales que los que no reciben este tratamiento. Resultados estos que concuerdan con otras investigaciones realizadas en Cuba (16-19). En relación al consumo de medicamentos, los niños que reciben ITSL tienen menos probabilidad de

consumir medicamentos que los que no reciben ITSL. La puntuación de calidad de vida fue superior en el grupo de estudio en relación con el grupo control, con una puntuación superior en los que reciben ITSL.

Jae Hyun Lim (15) concluye que después de 3 años de seguimiento, solo el porcentaje de eosinófilos en suero disminuyó de manera más significativa en el grupo con SLIT que en el grupo sin SLIT. La distribución de alérgenos sensibilizados distintos de HDM mostró una tendencia creciente después de 3 años en ambos grupos. La edad avanzada y un pequeño número de alérgenos sensibilizados afectaron la mejora de la hipersensibilidad bronquial, independientemente de la SLIT.

I. Stelmach (16) en su estudio concluye que El SLIT mejoró significativamente las puntuaciones de los síntomas del asma (41% frente al grupo placebo), redujo los síntomas nasales (25% versus grupo placebo) y el uso de medicamentos de rescate (10% versus grupo placebo), mejoró el volumen espiratorio forzado en 1 s, pero no tuvo efecto en los síntomas oculares, hiperreactividad nasal, flujo espiratorio máximo y volumen espiratorio forzado entre 25% y 75% de la capacidad vital. Después de la segunda temporada de SLIT, se observó una mejora en la hiperreactividad bronquial, dicho estudio coincide con Lin SY (17) indicando que hay pruebas sólidas que confirman que la inmunoterapia sublingual mejora los síntomas del asma, con 8 de 13 estudios que informaron una mejoría superior al 40% respecto al comparador. El uso de medicamentos para el asma y las alergias disminuyó en más del 40% en 16 de 41 estudios de inmunoterapia sublingual con evidencia de grado moderado. La evidencia moderada confirma que la inmunoterapia sublingual mejora los síntomas de la conjuntivitis (13 estudios), los síntomas combinados y las puntuaciones de los medicamentos (20 estudios) y la calidad de vida específica de la enfermedad (8 estudios), del mismo modo Rivas (18) concluye que Los nueve EC seleccionados incorporaron a 441 pacientes, 232 de los cuales recibieron IS y 209 placebo. La IS muestra una reducción de los síntomas de asma comparado con placebo, con una diferencia media estandarizada (DME **): -1,14 (IC 95%: -2,10 a -0,18; p = 0,02), con marcada heterogeneidad (I²: 94,4%). Variable medicación de rescate: los siete EC seleccionados incorporaron 366 pacientes, 192 de los cuales recibieron IS y 174

placebo. La IS muestra una reducción de la medicación de rescate comparado con el placebo, con una DME de -1,63 (IC95%: -2,83 a -0,44; $p = 0,007$), con marcada heterogeneidad ($I^2: 95,4\%$).

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

La revisión sistemática de los 10 artículos científicos sobre la efectividad de la inmunoterapia sublingual en paciente con asma en la reducción de exacerbaciones, fueron tomados de las siguientes bases de datos: Scielo, Biblioteca Virtual en Salud (BVS), Cochrane Library, Pubmed, PMC, Wiley Online Library, Asociación Española de Pediatría. Los estudios fueron de diseños: 20% revisión sistémica con metanálisis, 10% meta-análisis y 10% ensayo clínico, 10% estudio longitudinal retrospectivo de cohorte histórica y 10% casos y controles, 10% ensayo controlado aleatorizado prospectivo, 10% estudio de cohorte prospectivo y 10% ensayo prospectivo, aleatorizado, doble ciego controlado.

Posterior a la revisión sistémica, se concluye que 10 de los 10 artículos evidencian que la inmunoterapia sublingual es efectivo y seguro en los pacientes con asma, reduce las exacerbaciones, mejora la hipersensibilidad bronquial, produce mejoría clínica sintomática sostenida y disminuye el uso de medicación, se demuestra que ha sido un tratamiento factible, reduce la

asistencia a los servicios de urgencias, los ingresos hospitalarios, y mejora la calidad de vida.

5.2 Recomendaciones

Dada la revisión, que indica que el 100% de los estudios evidencian que la inmunoterapia sublingual es efectivo en los pacientes con asma en la reducción de las exacerbaciones se recomienda:

Aplicar la inmunoterapia sublingual en pacientes con asma dada la evidencia de su efectividad.

Realizar consensos y guías para el manejo del asma con ITSL como alternativa válida a la convencional.

Difundir la aplicación de la inmunoterapia sublingual como alternativa en el tratamiento de pacientes con asma.

Continuar realizando investigaciones de los resultados de la inmunoterapia en pacientes con asma en nuestro país, hasta que se pueda considerar la IS como un tratamiento de primera línea.

Para que esto sea una realidad aún quedan algunas preguntas por responder, entre ellas si la IS soportaría un análisis frente a la administración subcutánea de extractos, ya que en este metanálisis sólo se han incluido EC comparados con placebo. De momento, es un paso más hasta que se pueda considerar la IS como un tratamiento de primera línea.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Asma [Internet]. 2017. [Consultado 20 dic 2017]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/asthma>
2. Sánchez J, Cardona R, Sánchez A. Repercusión de la inmunoterapia con alérgenos luego de dos años de suspensión a pacientes con asma. Rev Alerg Méx. [Internet]. 2016 [citado 14 Oct 2018]; 63(2):113-122. Disponible en: <http://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/109/299>
3. Franz Baehr M, Edgardo Cruz M. Asma Bronquial. Rev Méd Clín Las Condes. [Internet]. 2007 [citado 14 Nov 2018]; 18(2):68-171. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-asma-bronquial-X0716864007321076>
4. Rebecca Normansell, Kayleigh M Kew, Amy-Louise Bridgman. Inmunoterapia sublingual para es asma. Cochrane. . [Internet]. 2014. [Actualizado 28 de agosto 2015; Consultado 5 jun 2108]. Disponible en: <https://www.cochrane.org/es/CD011293/inmunoterapia-sublingual-para-el-asma>
5. Jorge Sánchez, Ricardo Cardona, Luis Caraballo, Carlos Serrano, Ruth Ramírez, Susana Díez, Elizabeth García, Ana María Segura, Alfonso Cepeda, María Minotas. Inmunoterapia con alérgenos: mecanismos de acción, impacto terapéutico y socioeconómico Consenso de la Asociación Colombiana de Alergias, Asma e Inmunología. Rev. Biomed. [Internet]. 2016. [Consultado 11 oct 2017]; 36(3). Disponible en: <https://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/3183/3362>
6. Olimpio Rodríguez-Santos, María del Carmen Reyes-Almaguer. 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. Vaccimonitor. [Internet]. 2015. [Consultado 20 oct 2017]; 24(2). Disponible en:

- http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-028X2015000200005
7. Mirta Álvarez, Raúl Lázaro Castro, Daniel Ramón Gutiérrez, Alexis Labrada, Irene Enríquez, Mercedes Ronquillo. Prescripción y vigilancia de la inmunoterapia sublingual con vacunas estandarizadas de ácaros domésticos en un servicio de alergología. *Vaccimonitor*. [Internet]. 2012 [citado 3 Nov 2018]; 21(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-028X2012000300003
 8. Andina.pe[Internet]. Lima: Editora Perú;2015 [Actualizado 15 May 2017; Consultado 25 oct 2017]. Disponible en: <https://andina.pe/agencia/noticia-que-es-asma-y-hacer-para-controlarlo-ciudades-humedas-como-lima-666899.aspx>
 9. EsSalud [Internet]. Perú: essalud;2017 [Actualizado 15 Ene 2019; Consultado 05 ene 2018]. Disponible en: <http://www.essalud.gob.pe/essalud-uno-de-cada-cinco-ninos-sufre-de-asma-en-el-peru/>
 10. Andina.pe[Internet]. Lima: Editora Perú;2011[Consultado 15 dic 2017]. Disponible en: <https://andina.pe/agencia/noticia.aspx?id=366303>
 11. Sonia Pértega Díaz, Salvador Pita Fernández. Revisiones sistemáticas y Metaanálisis. *Cad Aten Primaria* [Internet]. 2005. [Consultado 20 dic 2017]; 12(2): 109-112. Disponible en: <https://www.fisterra.com/mbe/investiga/metaanalisis/RSyMetaanalisis.asp>
 12. Sanabria Aj, Rigau D, Rotaeché R, Selva A, Marzo-Castillejo M, Alonso-Coello P. Sistema GRADE: metodología para la realización de recomendaciones para la práctica clínica. *Aprim* [Internet]. 2015. [Consultado 22 dic 2017]; 47(1): 48-55. Disponible en: <https://medes.com/publication/95358>
 13. Á. Gimeno Díaz de Atauri, M.P. González Rodríguez. En niños alérgicos con asma o rinitis, ¿es útil la inmunoterapia? *Rev Pediatr Aten Primaria* [Internet]. 2011. [Consultado 05 ene 2018]; 13(51). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322011000300011&lang=pt

14. Roncada, Cristian; Bugança, Bianca Martininghi; Soldera, Karina; Pitrez, Paulo Márcio. Inmunoterapia sublingual en el tratamiento del asma alérgica: una revisión sistemática con metanálisis. Clin. Biomed. Res. [Internet]. 2017. [Consultado 06 ene 2018]; 37(4): 334-340 Disponible en: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/biblio-876759>
15. Madelaine Espinosa Domínguez, Bettsys Cepeda Martínez, Yanet Rodriguez Souto. Evaluación de los efectos inmunológicos humorales, alérgicos y clínicos de la inmunoterapia sublingual en niños con asma bronquial. Mediciego. [Internet]. 2012. [Consultado 15 ene 2018]; 12(8) Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol_18noespc_2012/pdf/T10.pdf
16. Karakoc-Aydiner E , Eifan AO , Baris S , Gunay E , Akturk E , Akkoc T. Efecto a largo plazo de la inmunoterapia sublingual y subcutánea en niños alérgicos al ácaro del polvo con asma / rinitis: un ensayo prospectivo controlado aleatorizado de 3 años. J Investig Allergol Clin Immunol. [Internet]. 2015. [Consultado 15 feb 2018]; 25(5):144 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26727762>
17. Olimpio Rodríguez-Santos, Nancy del Valle-Monteagudo. Inmunoterapia con extractos industriales de ácaros domésticos en niños menores de 5 años de edad con rinitis y asma. Vaccimonitor. [Internet]. 2018. [Consultado 20 nov 2018]; 27(2) Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-028X2018000200004&lng=es&nrm=iso&tlng=es
18. Jae Hyun Lim, Jin Youp Kim, Doo Hee Han, Chul Hee Lee, Seung-No Hong, Jee Hye Wee, Sue K. La inmunoterapia sublingual (SLIT, por sus siglas en inglés) para los ácaros del polvo doméstico no previene la sensibilización al alérgeno y la hipersensibilidad bronquial en niños con rinitis alérgica. Plos One. [Internet]. 2017. [Consultado 25 nov 2018]; 12(8) Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5555666/>
19. I. Stelmach, J. Kaczmarek - Woźniak, P. Majak, M. Olszowiec - Chlebna, J. Jerzynska. Efectividad y seguridad de la inmunoterapia sublingual en altas dosis en un esquema de máxima velocidad en niños alérgicos al polen de

- gramíneas. Clin Exp Allergy. [Internet]. 2009. [Consultado 28 nov 2018]; 03(39):101-8 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19134016>
20. Lin SY, Erekosima N, Kim JM, Ramanathan M, Suarez-Cuervo C, Chelladurai Y, Ward D, Segal JB. Inmunoterapia sublingual para el tratamiento de la rinoconjuntivitis alérgica y el asma: una revisión sistemática. Jama. [Internet]. 2013. [Consultado 28 nov 2018]; 309(12):1278-88. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23532243/>
21. Rivas Juegas, González de Dios J. La inmunoterapia sublingual demuestra ser efectivo en los niños con asma alérgico. Evid Pediatr. [Internet]. 2008. [Consultado 28 nov 2018]; 4(2) Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/28217415_La_inmunoterapia_sublingual_demuestra_ser_eficaz_en_los_ninos_con_asma_alergico