



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

ACTUALIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO DEL ASMA EN PEDIATRÍA

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:

DR. YOLMAN HERBEY LLANOS GUEVARA

TUTOR: DR. JOSE GUADALUPE HUERTA LOPEZ



CIUDAD DE MÉXICO, 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ACTUALIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO DEL ASMA EN PEDIATRÍA

DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA

DR. JOSE N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO

DR. JOSE GUADALUPE HUERTA LOPEZ
TUTOR DE TESIS

DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
ASESOR METODOLÓGICO

INDICE

1. RESUMEN Y ANTECEDENTES	1
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
3. JUSTIFICACIÓN	7
4. OBJETIVOS	8
4.1 OBJETIVO GENERAL	8
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	8
5. MATERIALES Y MÉTODOS	8
6. CONCLUSIÓN.....	9
7. BIBLIOGRAFÍA	11

1. RESUMEN Y ANTECEDENTES

El asma, hoy reportada como una de las enfermedades crónicas más frecuentes en los niños; afectando la calidad de vida de pacientes y sus familias, incurriendo en altos costos a los sistemas de salud; según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) a 333 millones de personas de los que 160 corresponden a hombres y 173 a mujeres ¹ ; en México, aproximadamente el 7 % de la población padece asma, lo cual significa aproximadamente 8.5 millones de mexicanos enfermos por este padecimiento respiratorio crónico.

El asma es una enfermedad que ha venido acompañando al ser humano desde sus orígenes, documentada desde el papiro de Ebers (3500 a.C.) ; el término asma viene del verbo griego aazein, el cual significa jadear, exhalar con la boca abierta, respirar fuerte ; Hipócrates es considerado como el primero que usó esta palabra para describir un proceso patológico; en Grecia utilizaron la palabra asma tratando de describir un tipo de respiración dificultosa o jadeante, enlazando teorías donde influían factores como un desbalance en el medio interno, en relación con hábitos alimentarios y cambios en el estilo de vida, utilizando para su tratamiento desde remedios animales o vegetales, hasta rituales espirituales en busca de la sanación.

Conocida como xiao-chuan (respiración silbante), en la cultura china, se consideraba una enfermedad a causa de alteraciones en la fuerza vital, su tratamiento enfocado desde la medicina tradicional china se basaba en tratamientos holísticos mediante el uso de hierbas, acupuntura, masajes, dieta y ejercicio, no consideraban afectación de una sola parte del cuerpo sino consideraban malestar corporal y espiritual. Para la Medicina Hindú la conexión del alma, la mente, el cuerpo y el espíritu se encontraba afectada en el estado de

salud del paciente asmático, mediante el control de la respiración y el uso de la meditación esta medicina tradicional buscaba el alivio en el enfermo de asma.

Los pueblos nativos de América emplearon diferentes prácticas de curación chamánica, mediante la combinación de remedios espirituales con fitoterapia y otras medicinas folclóricas, se establece una relación estrecha con factores climáticos como el tiempo húmedo y frío; aparece el tabaco como remedio para el asma; mientras que en culturas africanas se pensaba más en rituales hechiceros, hipnosis, métodos herbarios locales tradicionales en busca de la curación.

Bajo influencia de Grecia y Roma, se empieza a dar un concepto racional a lo que antes se explicaba desde un origen eminentemente religioso, Hipócrates de Cos en el siglo V a.C, revoluciona la ciencia médica, busca a través de la observación clínica y análisis individual, atribuir causas naturales a la enfermedad y así realizar un tratamiento individualizado a cada paciente, plasmado en su obra Corpus Hippocraticum escrito entre los años 430 y 330 a.C.; la teoría de los 4 "humores" permaneció vigente con escasas variantes en las medicinas árabe y occidental hasta el siglo XVIII, estos 4 humores debían permanecer en equilibrio, si bien alguno de ellos podía predominar sobre los otros dando lugar no sólo a los diferentes temperamentos, sino la propensión a las diversas enfermedades en los asmáticos, con sus síntomas y signos de tos, rinorrea y congestión, así considerados como flemáticos, aunque diferentes humores podían influir sobre su enfermedad.

Galeno de Pérgamo (129-200 d.C.) trata de dar una diferente explicación a las personas que padecían de dificultad para respirar, él atribuía su origen a disfunción de los músculos respiratorios; posteriormente aparece el método empírico de la prueba y el error, aparecen diversas medicaciones, fundamentalmente remedios obtenidos de vegetales; un médico importante fue Gerolamo Cardano, que en razón a su fama en 1552, fue llamado a tratar al arzobispo Hamilton en Escocia que padecía de ataques de Asma. Cardano observó durante 75 días la actividad diaria del paciente y finalmente le ordenó

dieta, montar a caballo, bañarse semanalmente; y como parte de su terapéutica ordenó el retiro de las almohadas con plumas y el lino; con ello intuyó el origen alérgico del Asma a consecuencia de los ácaros.

El conocimiento de la anatomía y la patología pulmonar empiezan a ser relacionadas con los síntomas, la práctica de la disección en cuerpos humanos da un conocimiento más exacto de las cosas, se toma el asma como una enfermedad respiratoria, que debe ser tratada de una forma diferente al padecimiento de otros enfermos; ya con el paso del tiempo, la incursión de la tecnología, con el uso del microscopio se examinaron secreciones y tejidos pulmonares dando una visión diferente, mucho más racional a la génesis del paciente que presentaba el proceso asmático.

Dentro de su evolución y desde los comienzos de la medicina moderna, el asma ha venido siendo entendida como un proceso en el que confluyen diferentes factores, y cada uno da un enfoque particular en su presentación; es vista como una alteración primaria pulmonar, un proceso alérgico, una enfermedad asociada al medio ambiente y un proceso ligado a fenómenos emocionales, donde finalmente aparece el concepto de la prevención de la enfermedad con la evitación de factores exposicionales. Una vez establecida la predisposición, se tiene en cuenta que se trata de una entidad heterogénea que resulta de interacciones complejas entre factores ambientales y genéticos, donde existen múltiples factores desencadenantes como alérgenos, infecciones, contaminantes ambientales, irritantes, cambios de temperatura, ejercicio físico, emociones, que pueden llegar a desencadenar las exacerbaciones.

Por su elevada prevalencia ligada estrechamente al aumento de las enfermedades alérgicas y su cronicidad, constituye un problema de salud a nivel mundial; convirtiéndose en la causa más común de ingreso hospitalario en la edad Pediátrica; la prevalencia en todo el mundo está aumentando, considerado como un importante problema de salud en niños. Se define como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen

diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos y que cursa con hiperrespuesta bronquial (HRB) y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción farmacológica o espontáneamente.¹

Se manifiesta como ataques recurrentes de sibilancias, disnea, opresión en el pecho y tos, particularmente en la noche y en la madrugada. Estos ataques suelen asociarse con obstrucción variable del flujo de aire que a menudo es reversible ya sea espontáneamente o con tratamiento.² La inflamación crónica de las vías respiratorias es causada por la activación de eosinófilos, mastocitos, linfocitos y por daño de la mucosa de las vías respiratorias. Factores modificables, incluyendo la no adherencia a la medicación, efectos adversos ambientales persistentes y factores psicosociales a menudo contribuyen a un control deficiente en estos pacientes; los pacientes con Asma descontrolada representan la mayoría de los costos atribuibles al asma, con un número elevado de consultas médicas y hospitalizaciones.

El asma es una enfermedad respiratoria crónica que en la mayoría de los casos se inicia en la edad pediátrica; agrupa diferentes formas de enfermedad, en la que interaccionan factores genéticos y ambientales de la enfermedad.⁴ Su expresión clínica es muy variable: desde síntomas agudos y esporádicos, a crónicos; desde estacionales o que aparecen en relación con el ejercicio, hasta una enfermedad grave y persistente. Económicamente supone un coste muy elevado para las familias y los sistemas sanitarios. Se calcula que el asma en los países desarrollados es responsable del 1- 2% del gasto sanitario y el impacto económico de esta enfermedad afecta, no solo a la sociedad representada por los servicios públicos de salud, sino también a las familias.

En las últimas décadas, se ha constatado un incremento en la prevalencia de asma a nivel mundial, de predominio en la población infantil y en regiones de mayor desarrollo. Múltiples hipótesis han sido establecidas, se considera una mayor exposición diaria a factores ambientales, factores genéticos, coexistencia con otras enfermedades como rinitis alérgica, eczema, obesidad, tabaquismo

materno durante el embarazo y posnatal, infecciones respiratorias virales en etapas tempranas de la vida, una sensibilización precoz a alérgenos inhalatorios o alimentarios, el uso de antibióticos en el embarazo o primeros años de vida, el déficit de vitamina D y el aumento rápido de peso, podrían tener un rol importante en el aumento de la prevalencia de esta enfermedad. 3,5,7

Se propone un tratamiento escalonado por pasos y debe evaluarse la técnica inhalatoria, adherencia, exposición ambiental, presencia de comorbilidades y diagnóstico diferencial antes de modificar la terapia. 1 La educación del paciente es un proceso continuo cuyo objetivo es proporcionar la información necesaria y promover las conductas adecuadas para poder aplicar correctamente el plan de tratamiento, se debe estimular un diálogo fluido que permita discutir las expectativas, necesidades, dudas y preocupaciones en cada consulta, evaluando el cumplimiento y el compromiso requeridos para el manejo en el hogar.

Ningún síntoma o signo dentro de sus manifestaciones es totalmente específico, lo que de cierta manera dificulta un poco la realización del diagnóstico; se debe tener un alto índice de sospecha, teniendo en cuenta historia familiar y factores exposicionales, variabilidad de intensidad, tiempo de presentación, sibilancias, tos, disnea y opresión del pecho o sensación de pecho apretado son los síntomas comúnmente observados, la tos generalmente es paroxística y de predominio nocturno ; tener en cuenta si los síntomas son desencadenados por realizar ejercicio físico, reír, exposición al aire frío o empeoramiento durante procesos infecciosos virales; posteriormente se debe demostrar de una forma objetiva la obstrucción variable al flujo de aire en la vía aérea; para ello las pruebas más utilizadas son la espirometría forzada y la flujometría;¹⁷ en los pacientes con un cuadro clínico sugestivo de asma se recomienda la espirometría como la prueba de primera elección para demostrar obstrucción al flujo de aire espiratorio, sobre todo en niños ≥ 6 años de edad llegando así a la instauración de un tratamiento de acuerdo a fenotipo, nivel de control, riesgo futuro, gravedad; en pacientes con sospecha clínica de asma, una mejoría en los síntomas vista como reversibilidad del flujo relacionada con el tratamiento de mantenimiento confirma el diagnóstico.

La reversibilidad a la obstrucción del flujo se puede medir con la espirometría pre y pos uso de salbutamol en aerosol, teniendo una prueba de reversibilidad positiva si FEV1 se incrementa $\geq 12\%$, utilizando en aquellos casos de pruebas de función pulmonar casi normales pruebas de reto en las que se pudiese documentar hiperreactividad bronquial.

La clasificación en función de la gravedad es importante para establecer la necesidad y el tipo de esquema terapéutico; posteriormente se deberá clasificar en función del grado de control que se logra durante el seguimiento, valorando la presencia de Síntomas diurnos presentes más de 2 veces por semana, la presencia de despertares por asma, uso de Medicación de rescate y Limitación en la actividad física. 1, 18

El tratamiento controlador antiinflamatorio deberá iniciarse precozmente en cuanto se confirme el diagnóstico, se priorizará la dosis mínima suficiente para lograr un adecuado control de la enfermedad y se mantendrá en forma continua y por un tiempo prolongado no menor de 6 meses, con controles periódicos en lo posible cada 3 meses ; 18 en caso de control óptimo, se podría evaluar un descenso de la dosis, manteniendo la dosis más baja posible ; ante una clínica compatible con remisión de la enfermedad, se iniciará una suspensión gradual del tratamiento, que estará sujeta a la evaluación clínica y funcional. Posteriormente la gravedad se define y se mide retrospectivamente en base al número de fármacos y dosis que haya requerido el paciente para un adecuado control de su patología; buscando disminuir los riesgos de futuras exacerbaciones, evolución adversa y deterioro de la función pulmonar; sin tener en cuenta la clasificación de la gravedad, se pueden presentar niños con asma de poca gravedad que persisten sintomáticos sin adecuado control de su enfermedad y podrían estarlo con un esquema mínimo de tratamiento si cumplieran con los controles ambientales y la administración adecuada del fármaco prescrito; o por el contrario se pueden encontrar pacientes con asma muy grave que pueden estar adecuadamente controlados al implementar un esquema terapéutico de mayor magnitud, extremando su cumplimiento farmacológico , con una adecuada técnica

inhalatoria, controlando comorbilidades y aplicando estrictas medidas de control ambiental.¹

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A pesar del desarrollo de nuevos fármacos y la disponibilidad de directrices internacionales de tratamiento, el asma continúa siendo una patología mal controlada; estudios epidemiológicos han demostrado que un porcentaje significativo de niños especialmente en países no industrializados a pesar de recibir tratamiento farmacológico con terapia médica convencional, incluyendo corticosteroides inhalados (ICS), agonistas adrenérgicos de acción prolongada y antagonistas de los leucotrienos ; continúan con sintomatología clínica persistente, permaneciendo con un mal control de su enfermedad, así mismo generando costos directos como indirectos para una sociedad, los niños y sus cuidadores, traducidos en ausentismo escolar y en la pérdida de productividad laboral; con incremento de visitas Hospitalarias, a salas de emergencias, hospitalizaciones, internamientos en unidades de cuidado intensivo.

3. JUSTIFICACIÓN

El objetivo del tratamiento en la actualidad es alcanzar el control del asma durante el mayor tiempo posible con una triple estrategia basada en información, medidas farmacológicas y seguimiento. ⁸ El tratamiento farmacológico estandarizado y escalonado en base a los niveles de gravedad, realizando una técnica de inhalación correcta, es seguro y sirve para alcanzar el control, salvo en una pequeña proporción de pacientes con asma grave no controlada (AGNC) en los que se hace necesario descartar comorbilidades (rinosinusitis, reflujo gastroesofágico) e identificar el fenotipo inflamatorio con biomarcadores

específicos hacia los cuales dirigir un tratamiento inmunomodulador concreto que posibilite modificar el curso y el pronóstico de la enfermedad. 9

Un objetivo claro en el tratamiento del asma, es alcanzar el control durante largos periodos de tiempo, entendido como permanecer con la mínima sintomatología y alteración funcional, evitando las reagudizaciones y la pérdida progresiva de la función pulmonar y en lo posible, los efectos adversos de los tratamientos.

Para que el tratamiento del asma tenga éxito, es importante realizar una triple estrategia consistente en ofrecer un plan educativo que incluya información sobre la enfermedad y medidas de evitación, además de entregar por escrito y de manera individualizada un plan de tratamiento farmacológico, de ser posible consensuado con el paciente, que incluya elección y adiestramiento en los dispositivos inhalatorios más adecuados para ese paciente, así como un calendario de visitas de seguimiento.1

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Conocer opciones terapéuticas disponibles y emergentes para el tratamiento del paciente asmático en Pediatría.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Entender los mecanismos de acción, indicaciones Terapéuticas y efectos clínicos esperados en el tratamiento del Asma en el Paciente Pediátrico.

Orientar sobre el uso de Terapia Biológica en el manejo de pacientes pediátricos con diagnóstico de asma.

Proporcionar información actualizada basada en la evidencia disponible que ayude a guiar las decisiones terapéuticas en el tratamiento del paciente asmático.

5. MATERIALES Y METODO

Se realizó una búsqueda en la literatura Nacional e Internacional de publicaciones correspondientes al año 2017 sobre opciones de tratamiento Farmacológico y no Farmacológico en el paciente Pediátrico con Asma.

6. CONCLUSIÓN

Este artículo muestra la evidencia actual en intervenciones terapéuticas para los niños asmáticos; aunque el asma no causa mortalidad a la misma escala que otras enfermedades, puede llegar a ser mortal si no se utilizan los medicamentos adecuados o no se cumple el tratamiento prescrito; a pesar de que no se puede curar, el asma se puede controlar con un tratamiento adecuado, gracias al cual los pacientes pueden disfrutar de una buena calidad de vida, un adecuado control de la progresión del asma y la reducción de sus reagudizaciones; el acceso insuficiente a los medicamentos y a los servicios de salud es una de las razones importantes del deficiente control del asma en numerosos lugares.¹⁹

El tratamiento farmacológico no es la única forma de controlar el asma, ¹² también es importante que se eviten sus desencadenantes , debido a su génesis multifactorial, diversos factores como la demografía, el medio ambiente, el entorno social, factores raciales , conductuales, así como el estilo de vida influyen en la efectividad del tratamiento; se sugiere la incorporación de una Intervención en promoción de la salud, el fomento de hábitos nutricionales, actividad física, apoyo psicosocial; utilizando un enfoque multidisciplinario de Cuidado, que dedique el tiempo, la habilidad y la experiencia, mejorando la identificación e intervención de los factores modificables, se ha demostrado que la educación adaptada, individualizada en el paciente asmático; así como la resolución de problemas dirigida a mejorar las habilidades de autocuidado,¹⁹ interviniendo directamente en factores tales como la falta de apoyo social, la

salud mental de los cuidadores ; mejoran el control del asma; favoreciendo directamente en el bienestar del paciente y de su entorno familiar.

En nuestra época tenemos gran diversidad de tratamientos para el asma, la industria farmacéutica ha revolucionado el actuar médico y el paciente asmático goza de un arsenal terapéutico variado que le permite continuar su vida normal sin tener que interrumpir su actuar diario, mejorando su calidad de vida de una manera sustancial;¹⁶ sin embargo a pesar del entendimiento mucho más detallado de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la génesis de la enfermedad y a pesar de un creciente y vertiginoso conocimiento de la enfermedad, junto a esa diversa capacidad farmacológica, se carece de un recurso terapéutico que permita su curación; al contrario se ha visto un incremento dramático en el número de personas afectadas por la enfermedad; lo que obliga a la ciencia médica a replantear estrategias preventivas así como innovar en métodos terapéuticos.

Las terapias biológicas¹¹ dirigidas a mediadores de inflamación, el conocimiento de los mecanismos inflamatorios y sus bases moleculares ha permitido identificar diversos fenotipos con biomarcadores específicos hacia los que dirigir un tratamiento inmunomodulador concreto que posibilite modificar el curso y el pronóstico de la enfermedad.¹⁸ A la fecha, con metas en tener un mejor control clínico del enfermo , nos vemos implicados en la utilización combinada de diferentes medidas farmacológicas, así como la evitación en la exposición a riesgos ambientales, el tabaco, la dieta y la exposición a alérgenos de la madre gestante ; la intervención en épocas más tempranas donde se pueda predecir cierto grado de susceptibilidad asmática in útero; la identificación de posibles desencadenantes y el compromiso del paciente a través de un mejor conocimiento de su proceso de enfermedad pueden desempeñar un papel determinante en el logro de este objetivo;²⁰ aunque este tipo de tratamiento en la actualidad está muy limitado, sin duda ofrece una atractiva posibilidad de utilización más amplia en un futuro muy cercano.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2017. Available from: www.ginasthma.org
2. Cook J, Beresford F, Fainardi V, Hall P, Housley G, Jamalzadeh A, Nightingale M, Winch D, Bush A, Fleming L, Saglani S. Managing the paediatric patient with refractory asthma: a multidisciplinary approach. *J. Asthma Allergy* 2017; 10: 17–30.
3. Castro-Rodriguez JA, Brockmann PE, Marcus CL. Relation between asthma and sleep disordered breathing in children: is the association causal ? *Paediatr. Respir. Rev.* 2017; 22: 72–5
4. Denlinger LC, Phillips BR, Ramratnam S, et al. Inflammatory and Comorbid features of patients with severe asthma and frequent exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(3):302–9.
5. Kumar S, Kelly AS. Review of childhood obesity: from epidemiology, etiology, and comorbidities to clinical assessment and treatment. *Mayo Clin. Proc.* 2017; 92: 251–65

- 6 . Zhou, H., Dai, C. & Pan, Pediatric Asthma and Food Allergy J. Indian J Pediatr (2017).
7. Vitamin D and Bronchial Asthma: An Overview of Data From the Past 5 Years Hall, Sannette C. et al. Clinical Therapeutics, Volume 39 , Issue 5 , 917 – 929
8. Pollock M, Sinha I, Hartling L, Rowe BH, Schreiber S, Fernandez RM. Inhaled short-acting bronchodilators for managing emergency childhood asthma: an overview of reviews. Allergy 2017; 72: 183–200.
9. Zieck, S. E., George, J., Blakeley, B. A., Welsh, L., James, S., Ranganathan, S., Simm, P. and Lim, A. (2017), Asthma, bones and corticosteroids: Are inhaled corticosteroids associated with fractures in children with asthma?. J Paediatr Child Health
10. Amira Ibrahim Mansour, Eman Rateb Abd Almonaem, Ola Galal Behairy & Tahany Mahmoud Gouda (2017): Predictive value of IL-35 and IL-17 in diagnosis of childhood asthma, Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation
11. Amber N. Pepper, MDa , Harald Renz, MDb , Thomas B. Casale, MD: Biologic Therapy and Novel Molecular Targets of Severe Asthma, 2017 American Academy of Allergy, Asthma & Immunology
12. Xiuping Wang; Jinfang Zhou; Xin Zhao; Xiongxiang Yi : (JUN 2017) Montelukast Treatment of Acute Asthma Exacerbations in Children Aged 2 to 5 Years: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial - Pediatric Emergency Care.

13. Wood, Pamela R. et al. *Mycoplasma pneumoniae* and health outcomes in children with asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, Volume 0, Issue 0.
14. Corren, Jonathan; Kavati, Abhishek; Efficacy and safety of omalizumab in children and adolescents with moderate-to-severe asthma: A systematic literature review. *Allergy and Asthma Proceedings*, Volume 38, Number 4, July/August 2017, pp. 250-263(14)
15. Daniel A. Marfortt, Dario Josviack, Alejandro Lozano, Eduardo Cuestas, Luis Agüero & Jose A. Castro-Rodriguez (2017): Differences between preschoolers with asthma and allergies in urban and rural environments, *Journal of Asthma*
16. Pajno GB, Bernardini R, Peroni D, Arasi S, Martelli A, Landi M, et al. Clinical practice recommendations for allergen-specific immunotherapy in children: the Italian consensus report. *Ital J Pediatr* (2017) 43(1):13
17. James C, Bernstein DI. Allergen immunotherapy: an updated review of safety. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* (2017) 17(1):55–9.
18. Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología Guía Mexicana de Asma, *Revista Alergia México*, año 64, suplemento 1, 2017,
19. Rodríguez Del Río P, Vidal C, Just J, Tabar AI, Sanchez-Machin I, Eberle P, et al. The European survey on adverse systemic reactions in allergen immunotherapy (EASSI): a paediatric assessment. *Pediatr Allergy Immunol* (2017) 28(1):60–70.
20. Eleftheria Vasileiou. Effectiveness of influenza vaccines in asthma: a systematic review and meta-analysis, Asthma UK Centre for Applied Research,

Usher Institute of Population Health Sciences and Informatics, The University of Edinburgh, Edinburgh, Scotland, UK

21. Farnaz Tabatabaian, MDa , Dennis K. Ledford, MDa,b , Thomas B. Casale, MD Biologic and New Therapies in Asthma Immunol Allergy, Clin N Am 37 (2017) 329–343.