

Viernes 17 de octubre de 2003

Mesa Redonda:
**“Patología respiratoria
 prevalente”**

Moderadora:

Begoña Domínguez Aurrecochea
 Pediatra, CS “Otero”, Oviedo, Asturias

- **Actualización en asma.**
 Carlos Pardos Martínez
 Pediatra, CS “Perpetuo Socorro”, Huesca.
- **Novedades terapéuticas en laringitis y bronquiolitis.**
 Maite Callén Bleuca
 Pediatra, CS de Bidebieta,
 San Sebastián-Donostia.
- **Actualización de sinusitis y otitis.**
 Miguel Ángel Fernández-Cuesta Valcarce
 Pediatra, CS “Juan de la Cierva”, Getafe, Madrid.
- **Prescripción racional de antibióticos: teoría y realidad.**
 Benjamín Herranz Jordán
 Pediatra, CS “El Abajón”, Las Rozas, Madrid.

Textos disponibles en
www.aepap.org

¿Cómo citar este artículo?

Pardos Martínez C y Grupo de Vías Respiratorias (GVR-AEPap). Actualización en asma. En: AEPap ed. Curso de actualización Pediatría 2003. Madrid: Exlibris Ediciones, 2003; p. 47-60.

Actualización en asma

Carlos Pardos Martínez

Pediatra. Centro de Salud “Perpetuo Socorro”, Huesca.
cpardosm@able.es

Grupo de Vías Respiratorias de AEPap (GVR-AEPap)*
gvr@aepap.org

RESUMEN

El pediatra de Atención Primaria está adquiriendo un papel cada vez más relevante en la atención integral al niño asmático. La aparición de una serie de Guías de Práctica Clínica y de consensos en asma, y el fácil acceso a magníficos portales de información sobre asma en Internet, nos están ayudando en esta misión.

En muy poco tiempo el estudio ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) nos dará a conocer cuál es la prevalencia real de asma en nuestro país y en el resto del mundo, así como sobre la evolución de esta prevalencia. Datos preliminares en España nos hablan de una estabilización en torno al 10% en la prevalencia de asma en el año anterior a la edad de 13-14 años y un incremento entre 2 y 3 puntos, aproximándose también al 10%, en la edad de 6-7 años.

Las variaciones más importantes en cuanto al diagnóstico y tratamiento del asma vienen dadas por el concepto de “historia natural” del asma y “variabilidad fenotípica” de asma. Varios han sido los estudios que nos han ofrecido la posibilidad de comenzar a identificar aquellos niños en los que realmente tiene sentido el tratamiento precoz con corticoides inha-

* Grupo de Trabajo “Vías Respiratorias” (GVR): Carlos A. Díaz Vázquez (Asturias) (Coordinador), José Luis Montón Álvarez (Madrid), Ignacio Carvajal Uruña (Asturias), Juan José Morell Bernabé (Extremadura), Carmen Fernández Carazo (Andalucía), Luis Bamonde Rodríguez (Galicia), Alfredo Cano (Castilla-Léon), Pablo Mola Caballero de Rodas (Asturias), Isabel Mora Gandarillas (Léon), Águeda García Merino (Asturias), Manuel Praena Crespo (Andalucía), Alfonso Lora Espinosa (Andalucía), Pepa Torregrosa Bertet (Cataluña), Luciano Gamelo (Galicia), Javier E. Blanco (Madrid), Begoña Domínguez Aurecochea (Asturias), Antonio Jiménez Cortés (Andalucía), José Antonio Castillo Laita (Aragón), Carlos Pardos (Aragón), Maite Callén Bleuca (País Vasco), Antonios Pons (Andalucía), Jesús Pascual (Madrid), Francisca Alba (Cataluña) y Belén Roldán Martín (Madrid).

lados para modificar la evolución de su asma, a diferencia de aquellos otros, sobretudo asma del preescolar, que aún cursando con crisis frecuentes no tendrán asma a los 6-11 años y en los que el tratamiento precoz con corticoides inhalados no aportará ningún beneficio.

El deterioro adquirido de la función pulmonar en los primeros momentos del proceso asmático se convierte en el elemento clave que explica la persistencia del asma infantil hasta la edad adulta; y el hallazgo de los factores responsables y la posibilidad de intervenir sobre ellos para modificar la historia natural de la enfermedad, los datos más importantes para el clínico.

El tratamiento farmacológico es una de las áreas del manejo terapéutico de esta enfermedad que más cambios ha incorporado en los últimos años, no solo por la aparición de nuevos medicamentos en la farmacopea del asma, sino por la reevaluación de los ensayos clínicos realizada bajo la óptica de la Medicina Basada en la Evidencia (MBE).

Los programas de educación deben considerarse parte fundamental en el cuidado rutinario de los niños asmáticos.

INTRODUCCIÓN

No hay duda que en los últimos años la Pediatría de Atención Primaria (AP) ha experimentado un notable desarrollo en España, asumiendo como propias una serie de patologías que hasta hace poco tiempo se derivaban al segundo nivel asistencial. Este es el caso del asma que, como todos los estudios confirman, es la enfermedad crónica de mayor prevalencia en la infancia¹ y representa en torno al 70% del total de los niños y adolescentes con enfermedades crónicas atendidos en una consulta de pediatría de AP². La eficacia de las distintas estrategias terapéuticas en el cuidado del paciente con asma pasa por programas locales /regionales con la participación de los profesionales sanitarios del primer nivel de salud y de las autoridades sanitarias, teniendo en cuenta las necesidades y peculiaridades de su población. En España disponemos de profesionales cualificados y motivados para asumir el manejo integral del niño con asma, aunque es

necesario mejorar y optimizar los recursos disponibles para el diagnóstico y seguimiento. Por este motivo la mayoría de los Centros de Salud están siendo dotados de los recursos básicos necesarios para iniciar la captación a los programas y el control de los niños con asma (espirómetros y, en algunos casos, extractos alérgicos). En nuestro país ya existen distintas experiencias, auspiciadas por la administración, con la implicación de los distintos profesionales, tomando como eje el modelo de intervención comunitaria³. Ejemplo de ello es en el Plan Regional de Atención al Niño y Adolescente con Asma⁴ llevado a cabo en Asturias y el Proceso Asma en edad pediátrica en Andalucía.

La aparición en la literatura de Guías de Práctica Clínica y de Consensos internacionales en asma nos están facilitando la progresiva asunción de responsabilidades en este campo de la pediatría. Entre estos documentos figuran como más relevantes: La GINA de 2002⁵, II Panel de Expertos de 2002⁶ y la Guía Británica del asma de 2003⁷. Existe un proyecto de elaboración de un Registro Nacional de Guías de Práctica Clínica y en él se ofertará a todos los profesionales sanitarios una base de datos que acogerá las mejores guías traducidas al castellano previamente revisadas y acreditadas por un comité científico. No hay que olvidar que actualmente disponemos de magníficos recursos en Internet como la web RESPIRAR (<http://www.respirar.org/>).

Las variaciones más importantes en el diagnóstico y tratamiento del asma en un futuro muy próximo vienen dadas por el concepto de "*historia natural*" y "*variabilidad fenotípica*" del asma: "¿todo lo que pita es asma?". Y en función de esto se tiende a descubrir y objetivar parámetros de riesgo o pronósticos de asma persistente. Es decir: ¿todo lo que pita, pitará o será asma después? Este concepto es el que nos permitirá identificar aquellos niños en los que realmente tiene sentido tratar precozmente con corticoides inhalados para modificar la evolución del asma, a diferencia de aquellos otros, sobretudo asma del preescolar, que aún cursando con crisis frecuentes no tendrán asma a los 6-11 años y en los que el tratamiento precoz con corticoides inhalados no aportará ningún beneficio (sibilantes transitorios).

Prevalencia

¿Qué sabemos de la prevalencia de asma en España?, ¿realmente está aumentando la frecuencia de asma? La respuesta a esta pregunta es muy importante ya que conocer la prevalencia del asma en la infancia y adolescencia en nuestro país, así como cuál es su tendencia, sirve para valorar y cuantificar la magnitud del problema y para planificar la asistencia sanitaria⁸.

El International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) se halla entre los trabajos que han analizado una muestra poblacional mayor^{9,10}. Se trata de una iniciativa de ámbito mundial diseñada para incrementar el valor de la investigación epidemiológica del asma y de las enfermedades alérgicas (rinitis y dermatitis atópica) en la infancia mediante el establecimiento de una metodología estandarizada y una colaboración internacional. Este estudio consta de tres fases.

- La primera fase se desarrolló entre 1994 y 1996. El objetivo principal de esta fase fue conocer la prevalencia y gravedad del asma, rinitis y eccema en los niños que viven en diferentes poblaciones mediante un cuestionario estandarizado y validado internacionalmente que permite hacer comparaciones entre los distintos países y regiones geográficas de cada país. Así mismo, permitió obtener mediciones basales para la valoración de las tendencias futuras en la prevalencia y gravedad del asma y las enfermedades alérgicas. El estudio se centró en dos grupos de edad: niños de 6-7 años y adolescentes de 13-14 años. La frecuencia global de síntomas recientes de asma en el grupo de 13-14 años, definida como la existencia de episodios de sibilancias en los últimos 12 meses fue del 9,6%, existieron dos grupos de poblaciones claramente diferenciados, uno de zonas de baja prevalencia (meseta, Castellón y Almería) y otro de áreas geográficas de mayor prevalencia (costa). Los resultados preliminares de la prevalencia global de síntomas recientes de asma en el grupo de 6-7 años fue menor (6,2%), manteniéndose las diferencias ya

mencionadas entre los centros puramente costeros y los de la meseta¹¹.

- Con el fin de confirmar estos datos y reducir las limitaciones que tienen los estudios basados en cuestionarios, en 1998 se puso en marcha la fase II del estudio ISSAC, en la que, además de un cuestionario mucho más exhaustivo, se incluyeron medidas objetivas, como pruebas cutáneas de sensibilización a aeroalergenos, IgE total, IgEs específicas e hiperreactividad bronquial¹². Aunque se han publicado algunos resultados preliminares¹³, en la actualidad se está terminando el trabajo de campo en la mayoría de los centros investigadores y en los próximos meses será posible disponer de los datos de los cuatro españoles (Almería, Cartagena, Madrid y Valencia) así como de los de los otros 40 países participantes.
- Entre los años 2001 y 2002, se ha llevado a cabo la fase III del estudio ISAAC en los mismos centros y países que participaron en la fase I y utilizando la misma metodología de investigación, con el fin de conocer las tendencias en el tiempo de la prevalencia de asma, rinitis y eczema. Es interesante anotar que en esta fase se ha incorporado en Asturias el primer centro ISAAC de España íntegramente coordinado y desarrollado por pediatras de AP. En España, con los datos preliminares de la fase III de que se dispone en el momento actual, puede decirse que, entre 1994 y 2002, la prevalencia de sibilancias o de diagnóstico de asma en el año anterior no se ha modificado en el grupo de edad de 13-14 años, estabi- lizándose en torno al 10%. Sin embargo, entre los niños más pequeños, de 6-7 años, la prevalencia de asma activa podría haber aumentado entre 2 y 3 puntos porcentuales acercándose al 10% encontrado en la población de mayor edad. Habrá que esperar a tener los datos de todos los centros participantes en la fase III del estudio ISAAC en España, para poder establecer definitivamente la tendencia del asma en la población infantil y adolescente de nuestro país.

Historia natural del asma

A pesar de los avances en nuestros conocimientos sobre la patogenia del asma y el manejo terapéutico de la enfermedad, poco sabíamos hasta ahora sobre la evolución a largo plazo de este proceso crónico. Por ello, en los últimos años, la atención se ha centrado en conocer la historia natural del asma, la diversidad de factores, genéticos y ambientales, que intervienen en su progresión y sobre las posibilidades de intervenir para modificar la evolución de la enfermedad¹⁴. Ahora sabemos que el asma no es una entidad simple ni bien definida, puede iniciarse a cualquier edad, desde la primera infancia hasta la época adulta, y puede evolucionar como una enfermedad progresiva, remitir espontáneamente o persistir de manera estable en el tiempo; siendo sus causas también complejas^{5,15}.

Existen distintos modelos de expresión o fenotipos de asma que los estudios de Martínez y colaboradores, derivados de la cohorte del Tucson Children's Respiratory Study, han ayudado a definir más claramente¹⁶⁻¹⁸. La cuestión que nos preocupa ahora es el pronóstico a largo plazo del asma infantil. Básicamente, los niños con síntomas intermitentes de asma asociados a infección viral respiratoria durante su infancia precoz tienen una evolución muy favorable y hacen remisión completa de síntomas en la edad adulta¹⁹. Es probable que esta mejoría sea el resultado del crecimiento pulmonar más que a una regresión del proceso inflamatorio propio del asma²⁰, y que algunos de estos niños puedan mantener, no obstante, el riesgo de recaídas en la edad adulta²¹. Dos amplios estudios epidemiológicos de cohortes, The British 1958 Birth Cohort²² y el Melbourne Asthma Study²³, demostraron esta recaída en la edad adulta tras un período asintomático en la adolescencia en un porcentaje de niños asmáticos. En definitiva, los principales estudios longitudinales sobre asma concluyen que la mayoría de los niños con asma moderado o severo tendrán síntomas en su vida adulta²⁴⁻²⁶, y que a mayor gravedad de síntomas en la infancia mayor severidad de asma en el adulto²³.

Jenkins y colaboradores²⁴, en otro estudio prospectivo sobre una cohorte de 8.638 niños de 7 años de edad

escolarizados en Tasmania (Australia) y un seguimiento de 25 años, determinan que los principales factores predictivos de asma infantil que persiste hasta la edad adulta son: el sexo femenino e historia de atopía, una función pulmonar alterada, padres asmáticos o una historia personal de asma en la infancia, especialmente entre aquellos niños con asma severo o comienzo después de los 2 años de edad. De este modo, en la edad pediátrica, la atopía se convierte en el principal factor de riesgo de asma persistente^{16,22,24,27} y sigue siendo un factor pronóstico de la persistencia de asma hasta la edad adulta²⁷. Junto a la atopía, los dos factores principales implicados en la persistencia de asma infantil hasta la edad adulta son: el grado de deterioro de la función pulmonar y la hiperreactividad bronquial²⁵. Las anomalías de la función pulmonar son propias del asma a cualquier edad. Sin embargo, diversos estudios relacionan el deterioro de FEV1 y, sobre todo, del FEF25-75% con el pronóstico y evolución de los síntomas de asma. Los estudios de seguimiento realizados por Grol y cols. sobre niños asmáticos de entre 5 y 14 años concluyen que el deterioro de la función pulmonar presente a estas edades es determinante del grado de hiperreactividad bronquial en el adulto²⁸; y la persistencia de estas anomalías en la función pulmonar podrían predisponer a la reaparición de los síntomas de asma tras la exposición a nuevos agentes ambientales en la edad adulta, especialmente al humo del tabaco²².

El deterioro adquirido de la función pulmonar en los primeros momentos del proceso asmático se convierte en el elemento clave que explica la persistencia del asma infantil hasta la edad adulta²⁵, y el hallazgo de los factores responsables y la posibilidad de intervenir sobre ellos para modificar la historia natural de la enfermedad, los datos más importantes para el clínico.

Martínez resume una hipótesis de trabajo sobre la progresión de los diferentes fenotipos de asma infantil a los fenotipos de asma adulto, basada en los estudios derivados del Tucson Children's Respiratory Study y del Melbourne Asthma Study, principalmente²⁵:

- Los sibilantes transitorios no manifiestan asma en la adolescencia ni en la edad adulta; sin em-

bargo, pueden tener un riesgo aumentado de desarrollar enfermedad pulmonar obstructiva crónica si se hacen fumadores.

- Los sibilantes de inicio tardío pueden tener asma hasta la adolescencia y luego remitir la sintomatología; sin embargo, si tienen un fenotipo atópico es más probable que desarrollen un asma persistente leve en la edad adulta.
- Por último, los sibilantes persistentes en la infancia mantienen una función pulmonar alterada en la adolescencia, y si la inflamación persiste, tendrán un asma severo en su vida adulta.

Hipótesis higiénica y marcha atópica

Una de las hipótesis dadas para explicar el aumento de prevalencia de asma y atopia en los últimos años en países industrializados es derivada de los cambios en los hábitos y cuidados higiénicos propios de su estilo de vida; las vacunaciones o el uso de antibióticos, el tipo de alimentación, el control sanitario e higiene ambiental, etc., producirían una disminución en la “recirculación” de infecciones comunes en los primeros años de la vida²⁹. Según la “hipótesis higiénica” la infección protegería frente al desarrollo de atopia.

En este sentido, diversos estudios hacen referencia al efecto que el estatus socioeconómico y el tamaño de las familias tendrían sobre un menor desarrollo de atopia y asma³⁰. Datos derivados de la cohorte de Tucson, reflejan que el riesgo de padecer asma en la época escolar y adolescente entre los niños con hermanos mayores o asistencia a guarderías durante los primeros meses de la vida (con una incidencia mayor de enfermedades infecciosas) es mucho menor³¹; y que un mayor número de infecciones respiratorias de vías altas en la infancia precoz podría tener un efecto protector con respecto al desarrollo posterior de asma y atopia³².

La respuesta inmune “natural” frente a las infecciones bacterianas y virales activa las subpoblaciones de linfocitos Th1, creando un medio rico en interferón gamma

e interleuquina 12, que inhibe la respuesta de linfocitos Th2 involucrada en las reacciones alérgicas mediadas por IgE. La reducción de este estímulo natural en los primeros años de la vida sobre un sistema inmune inmaduro daría lugar a la desviación hacia una respuesta inmune Th2 que favorece el desarrollo de atopia³³.

El término *marcha atópica* define la historia natural de las manifestaciones de la atopia, y hace referencia a un orden cronológico de aparición de las enfermedades atópicas: dermatitis atópica, primero, y asma y/o rinitis, en edades posteriores. A su vez se corresponde con una secuencia típica de sensibilización a alérgenos: en primer lugar alimentarios (fundamentalmente leche y huevo), con o sin sintomatología, y después respiratorios (ya que la sensibilización a alérgenos ambientales requiere más tiempo de exposición). Este proceso evolutivo tiene lugar en los primeros meses y años de la vida, en relación con la maduración del sistema inmune, persiste unos años o décadas y tiende a la remisión espontánea en la adolescencia o la vida adulta³⁴.

Diagnóstico

Reconocer de entre los lactantes y preescolares que presentan asma cuáles tendrán un asma persistente en la infancia y adolescencia es un reto de la medicina infantil actual. En este sentido, la identificación de la alergia en edades precoces de la vida podría orientarnos sobre nuestra actuación. Por lo tanto, la detección de marcadores inmunológicos objetivos nos va a ser de gran utilidad.

En este sentido el *Phadiatop infant*, con el cual vamos a contar en breve, se puede convertir en una prueba de *screening* muy útil para el pediatra de AP, previo al estudio etiopatogénico detallado^{35,36}. Consta de una mezcla de alérgenos alimentarios e inhalados responsables del 98% de los síntomas de alergia en niños menores de 4 años de edad, que permite demostrar la existencia de sensibilización alérgica, con un grado de fiabilidad muy elevado. Así, *Phadiatop infant*:

- Permitiría identificar precozmente la presencia de sensibilización alérgica.

- Si hay síntomas asociados (dermatitis atópica), podría indicar una intervención precoz sobre el fenómeno de la "marcha atópica".
- Puede ser utilizado como factor pronóstico de asma persistente en un lactante o preescolar que inicia síntomas de asma, orientando sobre la mejor estrategia de intervención educativa y terapéutica sobre el niño y su familia.
- Se convierte en un marcador diagnóstico predictivo de alergia más útil que la determinación de IgE total; y un paso previo para la necesidad de evaluar IgE específicas.

Tratamiento

Está claro que la atopia o sensibilización alérgica es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de asma en la infancia y adolescencia. Sin embargo, todavía no hay evidencias para recomendar la evitación de alérgenos como medida de prevención primaria en niños con riesgo de desarrollar asma (generalmente definido por una historia familiar de asma o alergia, especialmente si está presente en la madre) ni antes ni después del nacimiento⁷.

La lactancia materna tiene un efecto protector sobre el desarrollo de sibilancias precoces, especialmente en niños con historia familiar de atopia⁷, aunque es controvertido su efecto sobre el desarrollo de asma en el niño mayor³⁷. En aquellos niños donde no es posible la lactancia materna, el uso de fórmulas lácteas modificadas a base de hidrolizados podría tener algún efecto preventivo en niños con historia familiar de atopia siempre que se evite también la introducción de alimentos sólidos antes de los 4 meses de edad; este efecto preventivo se refiere a manifestaciones precoces de atopia pero tampoco hay evidencias de su beneficio a largo plazo en relación con el desarrollo de asma³⁸.

Sí parece clara la recomendación de prohibir fumar durante el embarazo y evitar la exposición pasiva al humo del tabaco de cualquier niño^{5,38,39}.

Según la hipótesis higiénica, algunas estrategias futuras de prevención primaria podrían ir encaminadas a redireccionar la respuesta inmune del recién nacido hacia la vía Th1 o no-alérgica; se investiga sobre inmunoadyuvantes Th1, vacunas DNA, antígenos asociados a IL-12 o interferón gamma..., y, más recientemente con la administración oral de microorganismos de flora intestinal (los probióticos)⁵. No existen evidencias para hacer ningún tipo de recomendación en el momento presente⁷.

Hay dos estudios que sugieren que la intervención farmacológica con antihistamínicos H1 puede reducir la incidencia de asma en niños con antecedentes de dermatitis atópica e historia familiar de atopia^{40,41}.

La identificación y control de los desencadenantes es una parte muy importante del manejo del niño con asma, ya que si podemos evitarlos o reducir su exposición se puede conseguir un control, clínico y muchas veces funcional, del asma y disminuir la necesidad de medicación.

En relación a la sensibilización a ácaros, hay cierto consenso en considerar la combinación de algunas medidas generales de utilidad en la reducción de síntomas de asma^{42,43}. Son principalmente: uso de fundas impermeables a ácaros para almohadas y colchones de la cama, lavado semanal de la ropa de cama a más de 55 °C y retirada de alfombras, moquetas o muñecos de peluche del dormitorio del niño.

El asma no puede ser considerado, en la actualidad, un grupo de riesgo para el uso rutinario de la vacuna frente a neumococo⁴⁴. Hoy en día la tendencia es aconsejar la vacunación anual frente al virus de la gripe en todo niño y adolescente con asma, especialmente moderado o severo, en tanto que la vacuna es segura y elimina un riesgo de exacerbación aguda de asma⁴⁵. Sin embargo, no disponemos de suficientes evidencias para evaluar los beneficios y riesgos de la vacuna de la gripe entre la población asmática⁴⁶.

Aún no disponemos de vacuna frente al VRS; es preciso disponer de más información sobre la utilidad y efi-

cacia de anticuerpos monoclonales neutralizantes frente al VRS (palivizumab) que se están usando en niños prematuros de alto riesgo infeccioso⁴⁷.

Tratamiento farmacológico

Los medicamentos actualmente admitidos en todas las guías para su uso en el manejo del tratamiento de fondo del asma son los siguientes: Corticoides inhalados, Corticoides sistémicos, Cromonas (cromoglicato y nedocromil), Beta-2 agonistas inhalados de acción larga, Modificadores de los leucotrienos y Teofilinas de liberación sostenida. La *British Guideline on the Management of Asthma*⁷ es la última guía que ha sido publicada y sigue una metodología MBE.

Beta-2 agonistas

Todo paciente con asma sintomático debe tener prescrito un beta-2 agonista inhalado de acción corta⁶. Se administrarán a demanda y no según una pauta pre-fijada (GR A)⁴⁸.

Los pacientes con alta utilización de beta-2 agonista de acción corta inhalado deberán ser revisados en su plan de manejo del asma⁶. El uso diario de beta-2 agonistas de acción corta es indicación para emplear tratamiento de fondo en el asma bronquial, pues mejora los síntomas y la función pulmonar y disminuye el uso de beta-2 agonistas (GR A)⁴⁹.

Cromonas

Un meta-análisis –con algunas deficiencias metodológicas– publicado recientemente pone de manifiesto que el cromoglicato disódico no es superior a placebo, para el control de los síntomas en el asma a largo plazo⁵⁰. En una revisión Cochrane, se pone de manifiesto que el empleo de nedocromil antes del ejercicio, reduce la gravedad y duración del broncoespasmo inducido por ejercicio, sobre todo en los de broncoespasmo más severo⁵¹. El Nedocromil puede ser una alternativa a dosis bajas de corticoides inhalados cuando el paciente o sus padres son reacios a tomar corticoides^{56,52}.

Antagonistas de los receptores de los leucotrienos

En nuestro país están disponibles montelukast y zafirlukast. Solo el primero está aprobado para su uso desde los 2 años de edad en adelante, pues hay ensayos clínicos aleatorizados que muestran que sus efectos secundarios son igual a placebo, aportando beneficios en la función pulmonar^{53,54}. Ambos proveen protección frente al broncoespasmo inducido por ejercicio⁵.

Corticoides inhalados

La inflamación de la vía aérea se halla presente en todos los asmáticos sea cual sea su gravedad, incluso en el asma leve de diagnóstico reciente. El remodelamiento de la vía aérea también se inicia en las fases tempranas de la enfermedad, y a determinados pacientes les puede condicionar una obstrucción irreversible al flujo aéreo⁵⁵. Aunque no existen evidencias suficientes que demuestren que el tratamiento precoz con corticoides inhalados modifique la historia natural de la enfermedad o que modifique el deterioro de la función pulmonar, a la luz de los trabajos publicados parece evidente que la mayoría de los autores se inclinan por la introducción cada vez más precoz tanto en el tiempo como en la gravedad, de los corticoides inhalados en el tratamiento del asma en los niños.

Los corticoides inhalados son los medicamentos controladores recomendados para conseguir globalmente los objetivos del tratamiento en todas las edades (GR A)⁵⁶. En el asma leve a moderada no hay ventajas en comenzar el tratamiento de control con dosis altas de corticoides inhalados en comparación con dosis bajas⁵⁷⁻⁶². Los corticoides inhalados se darán inicialmente dos veces al día. Una vez conseguido el control se puede valorar la administración de la dosis total diaria en una sola toma. Esto es válido para todas las edades (GR A)^{7,63}. Comenzar con la dosis de corticoides inhalados apropiada a la gravedad. En mayores de 12 años empezar con una dosis de 400 mcg, en niños de 5 a 12 años es razonable iniciar con una dosis de 200 mcg de Budesonida o equivalente al día. En niños menores de 5 años pueden necesitarse dosis mayores si hay problemas para la administración de la dosis de

manera fiable. Se dejarán los corticoides inhalados en la dosis más baja en la que se consiga un control efectivo y mantenido del asma (GR D)⁶⁷. La reducción de la dosis de corticoides inhalados debería ser a ritmo tan lento como mayor es el deterioro del paciente. Se debería considerar la reducción cada tres meses si el paciente está bien, disminuyendo la dosis aproximadamente un 25-50% cada vez (GR D).

Se ha comprobado en numerosos estudios que los corticoides tienen una curva dosis-respuesta relativamente plana, donde el 80% del efecto terapéutico de los corticoides se consiguen con dosis bajas⁵⁷⁻⁶⁰, debiendo subir mucho la dosis para conseguir ese escaso margen restante, lo que incrementa los efectos secundarios. No hay diferencias en la talla alcanzada al final del crecimiento entre niños con asma que reciben corticoides inhalados, cromonas o placebo^{64,65}, pero sí se han documentado crisis hipoglucémicas por insuficiencia adrenal demostrada en varios casos de niños tratados con fluticasona a dosis altas (por encima de 500 mcg) de forma prolongada^{66,67}, así como repercusiones de diversa importancia sobre la densidad ósea cuando se emplean los corticoides inhalados también a altas dosis⁶⁷ aunque no parece que existan con dosis más bajas⁶⁸. La presentación de candidiasis oral parece estar asociada a empleo de antibióticos concomitantes, frecuencia de administración y dosis altas de los corticoides inhalados. Se puede minimizar empleando espaciadores. El enjuague bucal no ha mostrado mejorar esta situación. De cualquier modo si se presenta la candidiasis oral, no es preciso suspender la medicación inhalada y se tratará con antimicóticos orales⁵.

Beta-2-agonistas de acción larga

No se deberían usar beta-agonistas de larga duración para el control de fondo del asma como único medicamento ni como rescate de los síntomas agudos^{5-7,52}. Se pueden usar en el asma con mal control junto a los corticoides inhalados ya que mejoran los síntomas y la función pulmonar⁶⁹. También se pueden emplear como preventivo antes del esfuerzo intenso, para prevenir el broncoespasmo inducido por el ejercicio⁵.

Terapia combinada

El estudio OPTIMA⁷⁰ (NE I++) que se realizó en mayores de 12 años con asma leve demuestra que la terapia combinada no debe iniciarse de entrada, sino cuando ya está tomando un corticoide previamente y la respuesta ha sido insuficiente (GR A). En pacientes con asma leve que no están tomando corticoides no supone ventajas iniciar tratamiento de un asma leve con una combinación de budesonida y formoterol, en comparación a budesonida sola, a dosis de 100 mcg dos veces al día (NE I++). En pacientes con asma leve que ya estaban tomando corticoides, la combinación de formoterol a budesonida a dosis de 100 mcg dos veces al día es mejor que doblar la dosis de budesonida (NE I++).

En niños mayores de 12 años que toman corticoides inhalados a dosis de hasta 800 mcg/ día y en niños de 5-12 años que toman corticoides inhalados a dosis de hasta 400 mcg/día se deben valorar las siguientes intervenciones⁷: la primera elección deberá ser añadir un beta-2 agonista de larga duración, pues mejora la función pulmonar y los síntomas y disminuye las exacerbaciones en mayores de 12 años (GR A) y niños de 5 a 12 años de edad (GR B). Si no hay respuesta a los beta-2 agonistas de larga duración, interrumpirlos e incrementar los corticoides inhalados hasta 800 mcg/día en adolescentes por encima de 12 años (GR D) o hasta 400 mcg/día en niños de 5 a 12 años, si no está tomando ya esta dosis (GR D). Si hay alguna respuesta a la introducción de los beta-2 agonistas de larga duración, pero el control del asma es aún pobre, continuar con los beta-2 agonistas de larga duración y entonces incrementar la dosis de corticoides inhalados hasta 800 mcg en mayores de 12 años o 400 mcg en niños de 5 a 12 años. Si el control del asma aún es inadecuado tras un ensayo de beta-2 agonista de larga duración y tras incrementar la dosis de corticoides inhalados, valorar asociar antagonistas de los leucotrienos o de Teofilinas de liberación sostenida (GR D).

En menores de 5 años los antagonistas de los receptores de los leucotrienos proporcionan mejoría en la función pulmonar; una disminución de las exacerbacio-

nes y una mejoría de los síntomas. No se han hecho estudios comparativos de añadir antagonistas de los leucotrienos frente a doblar la dosis de corticoides inhalados que permitan hacer recomendaciones en niños de estas edades⁶, aunque hay ya un ensayo controlado aleatorizado (sin control placebo) hecho en adultos, donde se presenta como una alternativa eficaz y bien tolerada la adición de antileucotrienos⁷¹. Valorar un ensayo de asociar antagonistas de los receptores de los leucotrienos a los corticoides inhalados en menores de 5 años (GR D)⁷.

Teofilinas de liberación sostenida

No debe utilizarse como primera línea en el tratamiento de fondo del asma en niños y adultos⁵², pues presenta muchos efectos secundarios y precisa de la monitorización de los niveles plasmáticos^{5-7,52}.

Corticoides sistémicos

La prednisolona oral es el corticoide más empleado en la corticoterapia oral de mantenimiento en el asma crónica. No hay evidencias de que otras formulaciones orales sean superiores⁷.

Los corticoides inhalados son el fármaco más eficaz para disminuir los requerimientos de corticoides orales a largo plazo, en mayores de 12 años (NE I++) y niños de 5 a 12 años (NE 4)⁷. En mayores de 12 años el método recomendado de eliminar o reducir los corticoides orales es la administración de corticoides inhalados, hasta a dosis de 2000 mcg/día Budesonida o equivalente, si es preciso (GR A). En niños de 5 a 12 años de edad considerar los corticoides inhalados a dosis de hasta 1000 mcg/día Budesonida o equivalente (GR D).

Tratamiento de la crisis de asma

El tratamiento farmacológico de la crisis de asma en el niño descansa en la actualidad⁵ sobre tres pilares fundamentales: el oxígeno, los beta-2 agonistas de acción corta y los corticoides sistémicos.

El oxígeno debe comenzarse su administración cuando, tras la administración del tratamiento broncodilatador la saturación de oxígeno sea inferior al 92% de forma persistente⁷.

Los beta-2 agonistas de acción corta son el arma terapéutica fundamental para el tratamiento de la crisis de asma en el niño, son los broncodilatadores de elección. La vía inhalada es la vía de elección de los broncodilatadores de acción corta⁴ por presentar una mayor rapidez de acción con menores efectos secundarios.

Una vez estabilizado el niño, el uso de beta-2 agonistas de acción corta en el domicilio debe hacerse a demanda (según la sintomatología y/o la medición del FEM) hasta la normalización de la función pulmonar o la desaparición de los síntomas. Esta estrategia es tan efectiva como la administración pautaada (según horario)⁴⁸.

Los corticoides sistémicos están indicados en todas las crisis moderadas y severas. También están indicados en el tratamiento de las crisis leves si con la dosis inicial de beta-2 agonistas de acción corta no se consigue una mejoría mantenida o en caso de que las crisis previas hayan precisado el uso de un corticoide por vía sistémica⁵. Su uso reduce considerablemente la necesidad de ingreso hospitalario. Este beneficio es mayor si se comienza su administración en la primera hora tras el inicio de la crisis⁷².

En las crisis leves y moderadas, un ensayo ha demostrado que resulta igual de efectiva la administración de prednisolona a dosis de 0,5, 1 o 2 mg/kg⁷³. Por lo tanto en estas situaciones se escogerá la menor de estas dosis. En las crisis graves sin embargo, parece ser más efectiva la administración de 2 mg/kg de prednisolona. Tras el tratamiento de la crisis de asma con un ciclo corto de corticoides por vía oral, no hay que realizar una pauta escalonada de supresión de los mismos ya que no existe riesgo de alteración suprarrenal^{5,74}.

El bromuro de ipratropio es útil en el tratamiento inicial de la crisis grave de asma del niño asociado a un beta-2 agonistas de acción corta. Se ha demostrado que dosis altas (250-500 mgr) y repetidas de este anti-

colinérgico asociado a un beta-2 agonistas de acción corta y a un corticoide sistémico, mejoran la función pulmonar y disminuyen la probabilidad de ingreso hospitalario en las crisis graves de asma⁷⁵. No hay pruebas concluyentes de la utilidad de esta estrategia en niños con crisis moderadas, mientras que en las crisis leves no está indicado su uso. Este fármaco por tanto, se debe usar como coadyuvante del beta-2 agonistas de acción corta solo en las crisis graves de asma en la sala de urgencias al inicio del tratamiento, y no posteriormente, y en ningún caso debe sustituir al beta-2 agonistas de acción corta ni al corticoide por vía sistémica.

Con respecto a los corticoides inhalados hay ensayos que indican su utilidad a dosis elevadas en el tratamiento de las reagudizaciones de esta enfermedad⁷⁶. Sin embargo, una revisión sistemática⁷⁷ concluye que aunque los corticoides inhalados parecen ser efectivos en el tratamiento de la crisis de asma, no existen en la actualidad suficientes pruebas para evaluar si son igual de eficaces que los sistémicos. En vista de estos interrogantes, y hasta que haya mejores pruebas disponibles, se debe continuar recomendando de forma general el tratamiento de la crisis de asma, que por su gravedad lo precise, con corticoides por vía sistémica⁷.

Nuevos fármacos

Dos van a ser los fármacos que pueden modificar los protocolos terapéuticos del asma infantil en los próximos años⁷⁸, el Ciclesonide que es un nuevo corticoide inhalado de activación in situ con un alto poder antiinflamatorio local pero sin efectos adversos significativos⁷⁹⁻⁸¹, y el Omalizumab que es un anticuerpo monoclonal anti-IgE⁸²⁻⁸⁴.

Educación

Los programas de educación se deben considerar parte esencial en el cuidado del niño con asma. Un metanálisis⁸⁵ realizado recientemente sobre el efecto de las intervenciones educativas para el auto manejo de asma en niños y adolescentes encuentra que la puesta en marcha de estos programas incre-

menta la función pulmonar y la sensación de auto-control, reduce el absentismo escolar, el número de días con actividad restringida, el número de visitas a urgencias y posiblemente el número de despertares nocturnos.

Los principales proveedores de educación en el asma van ser el pediatra y la enfermera/o de pediatría del Centro de Salud, ya que la accesibilidad y la confianza generada en el seguimiento integral y continuado del niño ofrecen más oportunidades para generar procesos de aprendizaje en relación con la enfermedad asmática. Se aprovechará cada contacto con el paciente para transmitir mensajes educativos relacionados con la enfermedad, ya sea durante los controles periódicos (visita de seguimiento programado) o durante las agudizaciones de la enfermedad.

Inmunoterapia

El empleo de inmunoterapia específica continua siendo un aspecto controvertido del tratamiento del asma^{86,87}. Aunque se han demostrado efectos beneficiosos al reducir los síntomas de asma y/o la necesidad de medicación antiasmática, hay que considerar que:

- La evitación de la exposición a un alérgeno y/o irritante es la mejor medida para el control de los síntomas, aunque a veces esto no es posible totalmente.
- La inmunoterapia nunca reemplaza al tratamiento farmacológico ni a otras medidas de control ambiental y de educación sanitaria en el asma.
- Es posible la aparición de efectos adversos, incluso graves (anafilaxia).

La eficacia de la inmunoterapia se basa en:

I. Pacientes muy bien seleccionados:

- Relevancia del alérgeno en la sintomatología clínica.

- Es preciso demostrar que existe una respuesta mediada por anticuerpos IgE específicos, responsable de la sintomatología clínica.
 - Valorar la relación beneficio/riesgo para cada paciente. Aquellos casos de asma que no se controlan suficientemente a pesar de realizar medidas de control ambiental y un tratamiento médico correcto.
 - Paciente y familia colaboradores para conseguir un adecuado cumplimiento.
2. Elección del extracto alérgico adecuado:
- El éxito de la inmunoterapia depende del uso de vacunas alérgicas de alta calidad, bien caracterizadas y estandarizadas, de potencia y estabilidad conocidas. Usar siempre extractos de la misma casa comercial para asegurar la reproductibilidad lote a lote en su composición y alergenidad.
 - Es importante conseguir una dosis óptima de mantenimiento y una duración adecuada, entre 3-5 años de tratamiento en aquellos pacientes con buena respuesta terapéutica (demostrable tras el primer año).
- En cualquier caso, la inmunoterapia con alérgenos debe indicarla siempre el especialista o alergólogo, quien será responsable: del momento de inicio, su composición, pauta de administración y variaciones de la misma, así como de su duración.

Bibliografía

1. Aguinaga I, Arnedo A, Bellido J, Guillén F, Suárez M. The prevalence of asthma-related symptoms in 13-14-year-old children from 9 Spanish populations. The Spanish Group of the ISSAC Study (International Study of Asthma and Allergies in Childhood). *Med Clin (Barc)* 1999;112:171-5.
2. Fernández C, Alba F, Baamonde L. El asma como problema crónico de salud en: Asma en el niño y adolescente. Ediciones Exlibris. Madrid 2001.
3. Díaz Vázquez C. Organización de la asistencia sanitaria a los niños con asma. *Bol Pediatr* 2003; 43: 191-200 [En línea][Fecha de acceso 9 de agosto de 2003]. Disponible en URL <http://sccalp.org/Boletin/2003/184/organizacion.pdf>
4. Consejería de Salud y Servicios Sociales, Gobierno del Principado de Asturias. Plan Regional de Atención al Niño y Adolescente con Asma (PRANA) [En línea] [Fecha de acceso 9 de agosto de 2003]. URL disponible en <http://www.respirar.org/prana/index.htm> y <http://www.accesible.org/prana/prana2002.pdf>
5. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NHLBI/WHO Workshop Report. National Heart, Lung and Blood Institute. National Institutes of Health. Bethesda, MD, U.S. NHLBI. Publication Number 02-3659, 2002 [En línea][Fecha de acceso 9 de agosto de 2003]. URL disponible en www.ginasthma.com
6. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel Report 2. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. NIH Publication No. 02-5075. Updates the NAEPP Expert Panel Report 2 (NIH Publication No. 97-4051) [En línea][Fecha de acceso 9 de agosto de 2003]. URL disponible en www.nhlbi.nih.gov
7. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. *Thorax* 2003; 58 Suppl 1:i1-94
8. Díaz Vázquez C. Intervención Comunitaria en el asma del niño y adolescente. *Pediatría Integral* 2000;3:6-10.
9. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet* 1998;351:1125-32.
10. Worldwide variations in prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Eur Respir J* 1998;12:315-35.
11. García-Marcos L, González E. Concepto y epidemiología del asma bronquial. En: *Asma en Pediatría*. Barcelona: Edipharma; 2002.
12. García-Marcos L, Martínez J, Batllés J, Morales M, García G, Escrivano A. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) fase II: metodología y resultados de participación en España. *An Esp Pediatr* 2001;55:400-5.
13. García-Marcos L. Nuevas evidencias en la epidemiología del asma infantil. *Allergol et Immunopathol* 2002;30 (Supl 1):4-8.
14. Liu AH, Szefer SJ. Advances in childhood asthma: Hygiene hypothesis, natural history, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(3):S785-S792.
15. Segala C, Priol G, Soussan D, Liard R, Neukirch F, Touron D,

- Lepage T. Asthma in adults: comparison of adult-onset asthma with childhood-onset asthma relapsing in adulthood. *Allergy* 2000;55(7): 634-640.
16. Martínez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995;332:133-8.
 17. Martínez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. *Pediatrics* 2002;109:362-7.
 18. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martínez FD. Tucson Children's Respiratory study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(4):661-675.
 19. Horak E, Lanigan A, Roberts M, Welsh L, Wilson J, Carlin JB, Olinsky A, Robertson CF. Longitudinal study of childhood wheezy bronchitis and asthma: outcome at age 42. *BMJ* 2003;326:422-423.
 20. Kay AB, Gelfand EW, Smith LJ, Tashkin D. Natural history of asthma from childhood to adulthood. *Clin Exp All Rev* 2002;2:117-127.
 21. Weiss ST. Environmental risk factors in childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1998;28(Suppl 5):29-34.
 22. Strachan DP, Butland BK, Anderson HR. Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort. *BMJ* 1996;312:1195-1199.
 23. Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A. The Melbourne Asthma Study: 1964-1999. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:189-194.
 24. Jenkins MA, Hopper JL, Bowes G, Carlin JB, Flander LB, Giles GG. Factors in childhood as predictors of asthma in adult life. *BMJ* 1994; 309:90-93.
 25. Martínez FD. Links between pediatric and adult asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:S449-S455.
 26. Roorda RJ. Prognostic factors for the outcome of childhood asthma in adolescence. *Thorax* 1996;51(Suppl 1):S7-S12.
 27. Wolfe R, Carlin JB, Oswald H, Olinsky A, Phelan PD, Robertson CF. Association between allergy and asthma from childhood to middle adulthood in an Australian cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2177-2181.
 28. Grol MH, Dirkje S, Vonk JM, Schouten JP, Rijcken B, Koeter GH, Gerritsen J. Risk factors from childhood to adulthood for bronchial responsiveness at age 32-42 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:150-156.
 29. García-Marcos L, Guillén JJ. Infección y asma. ¿Cuál es su relación?. *En Esp Pediatr* 2002;56(supl 2):31-35.
 30. Strachan DP, Taylor EM, Carpenter RG. Family structure, neonatal infection and hay fever in adolescence. *Arch Dis Child* 1996;74: 422-426.
 31. Ball TM, Castro-Rodríguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martínez FD, Wright AL. Siblings, day-care attendance and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Eng J Med* 2000;343: 538-543.
 32. Illi S, von Mutius E, Lau S et al. Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study. *BMJ* 2001;322:390-395.
 33. Cookson WO, Moffat MF. Asthma: an epidemic in the absence of infection?. *Science* 1997;275:41-42.
 34. Wahn U. What drives the allergic march?. *Allergy* 2000; 55:591-599.
 35. Lilja G, Oman H, Johansson SG. Development of atopic disease during childhood and its prediction by Phadiatop Paediatric. *CLIN Exp Allergy* 1996;26(9):1073-9.
 36. Lilja G, Kusoffsky E, Johansson SG, Oman H. Screening of atopic allergy in 5-year-old children—a comparison of the diagnostic properties of Phadiatop Paediatric and Phadiatop. *Allergy* 1995;50(4): 316-21.
 37. Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Martínez FD. Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax* 2001;56:192-197.
 38. Wahn U, von Mutius E. Childhood risk factors for atopy and the importance of early intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:567-574.
 39. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 6. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. *Thorax* 1998;53:204-212.
 40. Ikura Y, Naspitz CK, Mikawa H, Talaricoficho S, Baba M, Sole D et al. Prevention of asthma by ketotifen in infants with atopic dermatitis. *Ann Allergy* 1992;68:233-236.
 41. Allergy factors associated with the development of asthma and the influence of cetirizine in a double-blind, randomised, placebo-controlled trial: first results of ETAC. *Early Treatment of the Atopic Child. Pediatr Allergy Immunol* 1998;9:116-124.
 42. Gotzsche PC, Johansen HK, Burr ML, Hammarquist C. House dust mite control measures for asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.*
 43. Diaz CA. Medidas de protección ambiental en el asma infantil. Revisión y recomendaciones GAIBE - Grupo de Asma Infantil Basado en la Evidencia. 2000 [En línea] [Fecha de acceso 9 de agosto de 2003]. URL disponible en <http://www.respirar.org/gaibe/gaibe03.PDF>
 44. Sheikh A, Alves B, Dhami S. Pneumococcal vaccine for asthma (Cochrane review). In: *The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.*
 45. Kramarz P, Destefano F, Gargiullo PM et al. Vaccine Safety Datalink team. Does influenza vaccination prevent asthma exacerbations in children?. *J Pediatr* 2001;138(3):301-303.
 46. Cates CJ, Jefferson TO, Bara AI, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma (Cochrane review). In: *The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.*
 47. Gern JE, Busse WW. The role of viral infections in the natural history of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106(2):201-212.
 48. Walters EH, Walters J. Inhaled short acting beta-2 agonists use in asthma vs as needed treatment. (Cochrane review). In *The Cochrane Library, Issue 4, 2002. Oxford: Update Software.*

49. Calpin C, Macarthur C, Stephens D, Feldman W, Parkin PC. Effectiveness of prophylactic inhaled steroids in childhood asthma: a systemic review of the literature. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100(4): 452-7.
50. Tasche MJ, Uijen JH, Bensen RM, de Jongste JC, van der Wouden JC. Inhaled disodium cromoglycate (DSCG) as maintenance therapy in children with asthma: a systematic review. *Thorax* 2000; 55(11):913-20.
51. Spooner CH, Saunders LD, Rowe BH. Nedocromil sodium for preventing exercise-induced bronchoconstriction (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1 2003*. Oxford: Update Software.
52. Boulet LP, Becker A, Bérubé D, Beveridge R, Ernst P. Canadian Asthma Consensus Report 1999. Canadian Asthma Consensus Group. *CMAJ* 1999; 161(Suppl 11):1-62.
53. Knorr B, Matz J, Bernstein JA, Nguyen H, et al. Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-year-old children: a randomized, double-blind trial. Pediatric Montelukast Study Group. *JAMA* 1998; 279:1181-6.
54. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 2001; 108:E48.
55. Cobos N. Asma: del síntoma al remodelamiento. *An Pediatr* 2003; 58(Supl 1):89-96.
56. Ducharme FM, Hicks GC. Antileukotriene compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent ad/or chronic asthma (Cochrane review). In *The Cochrane Library, Issue 4, 2002*. Oxford: Update Software.
57. Adams N, Bestall J, Jones P. Inhaled beclomethasone at different doses for chronic asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1 2003*. Oxford: Update Software.
58. Adams N, Bestall J, Jones P. Inhaled budesonide at different doses for chronic asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1 2003*. Oxford: Update Software.
59. Adams N, Bestall JM, Jones PW. Inhaled fluticasone at different doses for chronic asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1 2003*. Oxford: Update Software.
60. Holt S, Suder A, Weatherall M, Cheng S, Shirlcliffe P, Beasley R. Dose-response relation of inhaled fluticasone propionate in adolescents and adults with asthma: meta-analysis. *BMJ* 2001; 323:253-256.
61. Bousquet J, Ben-Joseph R, Messonnier M, Alemao E, Gould A. LA meta-analysis of the dose-response relationship of inhaled corticosteroids in adolescents and adults with mild to moderate persistent asthma. *Clinical Therapeutics* 2002; 24(1): 1-20. DARE abstract 20028139 [En línea][Fecha de acceso 25 de junio de 2003]. URL disponible en <http://nhscrd.york.ac.uk/online/dare/20028139.htm>
62. Powell H, Peter Gibson PG. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. *MJA* 2003; 178: 223-225. [En línea][Fecha de acceso 9 de agosto de 2003]. URL disponible en <http://www.mja.com.au/>
63. Radzik D, Pavanello L. Inhaled steroids in the treatment of mild to moderate persistent asthma in children: once or twice daily administration? Best Evidence Topics [En línea][Fecha de acceso 25 de junio de 2003]. URL disponible en <http://www.bestbets.org/cgi-bin/bets.pl?record=00356>
64. Szefer S, Weiss S, Tonascia J. Long-Term Effects of Budesonide or Nedocromil in Children with Asthma. The Childhood Asthma Management Program Research Group. *N Engl J Med* 2002; 343: 1054-1063.
65. Drake AJ, Howells RJ, Shield J P H et al. Symptomatic adrenal insufficiency presenting with hypoglycaemia in asthmatic children with asthma receiving high dose inhaled fluticasone propionate. *BMJ* 2002; 324:1081-1083.
66. Macdessi JS, Randell TL, Donaghy KC et al. Adrenal crises in children treated with high-dose inhaled corticosteroids for asthma. *MJA* 2003; 178: 214-216 [En línea][Fecha de acceso 25 de junio de 2003]. URL disponible en <http://www.mja.com.au/>
67. Lipworth B J, Wilson A M. Dose response to inhaled corticosteroids: benefits and risks. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 1998; 19(6): 625-646. DARE abstract 990283 [En línea] [Fecha de acceso 9 de agosto de 2003]. URL disponible en <http://nhscrd.york.ac.uk/online/dare/990283.htm>
68. Roux C, Kolta S, Desfougères JL, Minini P, Bidat E. Long-Term Safety of Fluticasone Propionate and Nedocromil Sodium on Bone in Children With Asthma. *Pediatrics* 2003; 111(6): e706-e713 [En línea][Fecha de acceso 9 de agosto de 2003]. URL disponible en <http://www.pediatric-asthma.org/cgi/content/abstract/pediatrics;111/6/e706>
69. Evidencia clínica. La fuente internacional de la mejor evidencia disponible para una atención efectiva en salud. Edición I Mayo 2002. Ed. Legis. Bogotá © 2001 BMJ Publishing Group.
70. O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1392-7.
71. Price DB, Hernandez D, Magyar P et al. for the Clinical Outcomes with Montelukast as a Partner Agent to Corticosteroid Therapy (COMPACT) International Study Group*. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. *Thorax* 2003; 58:211-216.
72. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 4 2002*. Oxford: Update Software.
73. Langton Hewer S, Hobbs J, Reid F, Lenney W. Prednisolone in acute childhood asthma: clinical responses to three dosages. *Respir Med* 1998; 92(3):541-6.
74. O'Driscoll BR, Kalra S, Wilson M, Pickering CAC, Carrol KB, Wooscock AA. Double-blind trial of steroid tapering in acute asthma. *Lancet* 1993; 341:324-327.
75. Plotnick LH, Ducharme FM. Combined inhaled anticholinergics and beta2-agonists for initial treatment of acute asthma

- in children (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4 2002. Oxford: Update Software.
76. Devidayal, Singhi S, Kumar L, Jayshree M. Efficacy of nebulized budesonide compared to oral prednisolone in acute bronchial asthma. *Acta Paediatr* 1999;88:835-40.
 77. Edmonds ML, Camargo CA Jr, Pollack CV Jr, Rowe BH. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4 2002. Oxford: Update Software.
 78. Navarro M, Pérez G. Nuevos fármacos en el asma bronquial. *An Pediatr* 2003;58(Supl 4):111-16.
 79. Drollman A, Weinbrenner A, Hüneke D. Repeated inhalation of the new topical steroid Ciclesonide does lead to suppression of endogenous cortisol release in healthy subjects. *Eur Respir J* 2001;18 (Supl 33):95(A680).
 80. Drollman A, Langdon C, Engelstätter R. Ciclesonide is effective in the treatment of bronchial asthma. *Eur Respir J* 2001;18 (Supl 33):95(A681).
 81. Engelstätter R, Langdon C, Bethke TD. Efficacy of ciclesonide after 12-week treatment of bronchial asthma. *ATS 98th International Conference, 2002 Abstract: A766.*
 82. Solér M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001; 18:254-61.
 83. Milgron H, Berger W, Nayak A, Gupta N, Pollard S, McAlary M et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (Omalizumab). *Pediatrics* 2001;108:1-10.
 84. Corren J, Casale T, Deniz Y, Ashby M. Omalizumab, a recombinant humanized anti-IgE antibody, reduces asthma-related emergency room visits and hospitalizations in patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:87-90.
 85. Guevara J, Wolf F, Grum C, Clark N. Effects of educational interventions for self management of asthma in children and adolescents: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:1308-9 [En línea][Fecha de acceso 9 de agosto de 2003]. URL disponible en <http://bmj.com/cgi/content/abstract/326/7402/1308>.
 86. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.
 87. Bousquet J, Lockey R, Maling HJ et al. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *World Health Organization. Geneva: January 27-29 1997. Allergy* 1998; 44(53):2-42. (Versión en castellano en: <http://www.seaic.es/oms/oms01.pdf>).