



Tratamiento del asma

Désirée Larenas Linnemann¹

RESUMEN. El tratamiento del asma inicia con la prevención primaria en la población de alto riesgo. Su manejo propiamente dicho consiste en la prevención secundaria (evitar exposición a factores agravantes como alérgenos y humo de cigarro, dieta rica en fruta y verdura, aceites y vacunación oportuna contra influenza y neumococo), la educación del paciente, la farmacoterapia y en los que sean alérgicos se puede considerar inmunoterapia. La farmacoterapia se divide en tratamiento de rescate para los episodios de síntomas y el tratamiento de mantenimiento para conservar el control. En pacientes con asma leve y síntomas intermitentes no más de dos veces por semana, sin despertares nocturnos y sin crisis asmática el último año, sólo se dará tratamiento de rescate. En todos los pacientes se instalará algún tratamiento de mantenimiento con antiinflamatorio inhalado y eventualmente otros medicamentos que aumentan el control. Para elegir el tratamiento adecuado se toma en cuenta la gravedad del cuadro crónico y los síntomas en el momento de la consulta, siguiendo cinco niveles del algoritmo que llevará al médico a mantener el control del asma. *Nivel 1.* Rescate: Broncodilatador. 1ª opción agonista β_2 inhalado; aplica para exacerbaciones en cualquiera de los niveles abajo mencionados. *Nivel 2.* Mantenimiento: corticosteroide inhalado (CEInhal) a dosis baja o intermedia. Alternativos: antileucotrieno, teofilinas de liberación prolongada, β_2 agonistas vía oral. *Nivel 3.* Mantenimiento: combinación del CEInhal dosis intermedia con agonista β_2 de acción prolongada. Alternativa: CEInhal con antileucotrieno, teofilinas de liberación prolongada, β_2 agonistas vía oral. *Nivel 4.* Aumentar a dosis altas - muy altas esteroide inhalado, más tratamiento combinado. *Nivel 5.* Inmunosupresión y Anti-IgE.

Palabras clave: Antileucotrieno, asma, broncodilatador, corticosteroide, mantenimiento, prevención, rescate, tratamiento.

ABSTRACT. Treatment of asthma begins with primary prevention in high risk populations. The proper management of asthma in secondary prevention (to avoid exposure to allergens and aggravating factors such as cigarette smoke, diet rich in fruits and vegetables, oils and timely vaccination against influenza and pneumococcal), patient education, pharmacotherapy and, in allergic patients can be considered immunotherapy. The drugs were divided into rescue treatment for episodes of symptoms and maintenance treatment to maintain control. In patients with asthma and mild intermittent symptoms no more than twice a week, no nocturnal awakenings and no asthma attack last year, will only rescue treatment. In all other patients will install a maintenance treatment with inhaled anti-inflammatory and possibly other drugs that increase the control. To choose the right treatment takes into account the severity of chronic symptoms and at the time of consultation, following five levels of the algorithm that will lead the physician to maintain control of asthma. *Level 1.* Rescue: bronchodilators. 1st option inhaled β_2 agonist, applied for exacerbations at any level below. *Level 2.* Maintenance: inhaled corticosteroid (CEInhal) at low or intermediate doses. Alternative anti-leukotrienes, theophylline extended release, oral β_2 agonists. *Level 3.* Maintenance: intermediate dose CEInhal combination with long acting β_2 agonist. Alternative: CEInhal with anti-leukotrienes, theophylline extended release, oral β_2 agonists. *Level 4.* Increase at high doses - very high inhaled steroid plus combined treatment. *Level 5.* Immunosuppression and Anti-IgE.

Key words: Anti-leukotrienes, asthma, bronchodilators, corticosteroids, maintenance, prevention, rescue, treatment.

INTRODUCCIÓN

El manejo integral del asma consiste en los siguientes pasos:

1. **Prevención primaria**, para evitar el desarrollo de asma en personas que aún no lo padecen, sobre todo en individuos con alto riesgo (hijos de padres con asma, pacientes con dermatitis atópica y/o rinitis alérgica).
2. **Prevención secundaria**, para reducir la severidad y frecuencia de las exacerbaciones en un paciente con asma ya diagnosticado, mediante:

¹ Alergóloga y Pediatra, Presidente del Comité de Inmunoterapia American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, Vicetesorero de la Mesa Directiva Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, Presidente del Comité de Inmunoterapia CMICA, Fellow distinguido Internacional de American College of Allergy, Asthma and Immunology.

Correspondencia y solicitud de sobretiros:

Dra. Désirée Larenas-Linnemann

Hospital Médica Sur, Torre 2, Cons.602. Puente de Piedra Núm. 150, Col. Toriello Guerra, Del. Tlalpan 14050 México, D.F.

- a. Control del medio ambiente: reducir exposición a estímulos irritantes y alérgicos.
- b. Vacunación.
3. **Educación** del paciente y/o su núcleo familiar para que aprendan a aplicar las medidas necesarias para optimizar la prevención secundaria y el uso de los medicamentos adecuados según los síntomas del paciente.
4. **Tratamiento farmacológico de rescate:** mejorar una exacerbación con broncodilatadores.
5. **Tratamiento farmacológico** para controlar la inflamación y evitar la aparición de exacerbaciones.
6. **En pacientes con asma alérgica:** inmunoterapia subcutánea o sublingual para reducir o anular la inflamación bronquial secundaria a una reacción alérgica.

El asma es una enfermedad crónica, que igual que otras patologías crónicas necesita un tratamiento a largo plazo para evitar exacerbaciones que a futuro pueden dejar un daño pulmonar irreversible (remodelación). El objetivo principal del manejo del paciente con asma es controlar la enfermedad.

El asma está completamente bajo control si se logran los siguientes objetivos:

- No síntomas diurnos
- No despertares nocturnos por el asma
- No necesidad de tratamiento de rescate
- No exacerbaciones
- No limitación en sus actividades, incluyendo actividad física
- Función pulmonar normal (FEV₁ o flujo espiratorio pico mayor al 80% del predicho o del mejor registro personal durante el seguimiento), y
- Efectos colaterales mínimos

Gran parte de los pacientes pueden lograr un excelente control cuando se prescriben los medicamentos suficientemente potentes, a dosis elevadas para controlar la inflamación y los síntomas.¹ Sin embargo, el plan de tratamiento se establecerá con el diálogo médico-paciente.

En el abordaje terapéutico, de forma inicial el médico optimizará la prevención secundaria y enseñará al paciente y su entorno familiar los puntos mencionados en el capítulo de «Educación del paciente con asma». Al mismo tiempo se instalará la terapia farmacológica, que consiste en el tratamiento por razón necesaria con broncodilatadores y el tratamiento de mantenimiento a largo plazo. Este abordaje tendrá la finalidad de controlar a la brevedad los síntomas. El tratamiento de mantenimiento se da por niveles, usando medicamentos y sus combinaciones que van de menor a mayor potencia; el médico escogerá los del nivel que corresponda a la gravedad del

asma del paciente y de los síntomas que presenta al momento de la consulta (Capítulo de «Clasificación del asma»).

PREVENCIÓN PRIMARIA

Los factores que se relacionan con la prevención primaria del asma se encuentran en el *cuadro 1* en la cual, la tercera columna muestra que algunos factores no tienen suficiente evidencia científica; por lo tanto, la recomendación que muestra la cuarta columna con estudios de baja calidad es débil. Además se tomaron en cuenta las recomendaciones de un grupo de expertos de la Academia Americana de Pediatría (*Cuadro 1*).²

PREVENCIÓN SECUNDARIA

Los aspectos relacionados con la prevención secundaria del asma se señalan en el *cuadro 2*, para la cual se hacen las mismas observaciones sobre recomendaciones con estudios de baja calidad.

FÁRMACOS DISPONIBLES

A continuación se revisan los diferentes fármacos que existen para el tratamiento de asma por grupos, mencionando algunas de sus características principales y puntos de seguridad. Posteriormente se detallará el algoritmo para el tratamiento integral del asma, donde se combinan los medicamentos (*Cuadro 3*).

Medicamentos de rescate para exacerbación: broncodilatadores

En el momento en el que un paciente con asma no se encuentra controlado y presenta síntomas de exacerbación como accesos de tos, disnea, sibilancias, entre otros se usará un broncodilatador de acción rápida. Una exacerbación es un leve aumento de síntomas, que se controla fácilmente con un broncodilatador y se tiene que diferenciar de un aumento de síntomas mucho más importante, generalmente caracterizado por disnea y pobre respuesta a dos inhalaciones de broncodilatador: esto se conoce como *crisis asmática* cuyo abordaje se describe en el capítulo de «Crisis asmática».

Los siguientes medicamentos son broncodilatadores de acción rápida:

1. β 2 agonistas de acción corta, inhalados
2. Bromuro de ipratropio, inhalado
3. Combinación de β 2 agonista y bromuro de ipratropio, inhalados
4. Teofilina de acción corta, vía oral

Cuadro 1. Factores posiblemente relacionados con prevención primaria del asma.

Tema	Datos de estudios	Calidad de la evidencia	Recomendación
Control y exposición ambiental			
Alergenos intra y extradomiciliarios	La exposición a los ácaros aumenta el riesgo de desarrollar sensibilización; a mayor sensibilización aumenta el riesgo de asma ³ Algunos estudios de intervención muestran mayor propensión a alergia con reducción de alergenitos en el ambiente ⁴ (Recomendación C)	Baja, datos incongruentes	Ninguna recomendación
Humo de cigarro	Afección en la función pulmonar de neonatos, hijos de madres gestantes fumadoras ⁵ (Recomendación D) exposición del neonato genéticamente sensible a humo de cigarro: riesgo de asma persistente ⁶ (Recomendación D)	Moderada, dependiendo de la genética: sensibilidad a estrés oxidativo	Se recomienda evitar humo de cigarro desde la gestación y hasta el periodo postnatal
Contaminación ambiental	Niños con variación genética en genes específicos para antioxidantes muestran sibilancias y deterioro en la función pulmonar durante la infancia ⁷ (Recomendación D) efecto negativo de suplementos vitamínicos C+E ⁸ (Recomendación B)	Baja, sólo dos estudios abiertos	Se sugiere suplementación con antioxidantes en niños expuestos
Microorganismos, teoría de la higiene	Contacto con perros o gatos a temprana edad reduce el riesgo de desarrollar alergia y asma ⁹ (Recomendación B)	Baja, estudios observacionales	No se recomienda contra gato/perro
Alimentación			
Dieta	Evitar alimentos alergénicos por parte de la madre gestante o durante la lactancia no reduce el riesgo de desarrollar asma ² (Recomendación A)	Moderada-alta, revisión de alta calidad	No es recomendable que la embarazada evite alimentos alergénicos
Seno materno	Una revisión sistemática mostró cierto beneficio, ¹⁰ (Recomendación A) pero una gran cohorte seguida desde el nacimiento no mostró utilidad. ¹¹ La leche materna de madre con patología alérgica no controlada contiene más interleucinas Th2 (Recomendación D)	Baja, resultados incongruentes	Se recomienda alimentación con seno materno, (excepto: madre con alergia activa)
Fórmulas hipoalergénicas y de soya	Revisiones Cochrane identifican: fórmulas hipoalergénicas (HA): Inconsistencia en los resultados ¹² Soya: No mostró efecto protector ¹³ (Recomendación E)	HA: Baja, por incongruencia de resultados Soya: Alta, no recomendado	HA: No es recomendable Soya: No recomendable
Ablactación	Poca evidencia relacionada a la ablactación, después de 4 a 6 meses podría ser protectora contra enfermedades alérgicas ² (Recomendación B) No se ha mostrado efecto protector contra asma. En un estudio se demostró aumento de sibilancias ¹⁴ (Recomendación D)	Baja, datos conflictivos	No es recomendable
Suplementos nutricionales	Consumo de aceite de pescado (AP) durante el embarazo: Efecto parcial a 18 meses. ¹⁵ El AP desde el nacimiento reduce significativamente sibilancias a los 18 meses, pero no a los 5 años ¹⁶ (Recomendación B)	Moderada, pocos estudios. No hay consistencia en resultados a diferentes edades	Se sugiere suplementar con aceite de pescado desde el embarazo y en el lactante para reducir sibilancias
Estimulación inmunológica			
Inmunoterapia: Subcutánea y sublingual (SCIT y SLIT)	<i>Inmunoterapia subcutánea (SCIT)</i> : Estudio aleatorizado, controlado a 10 años muestra reducción en el desarrollo de asma en pacientes con rinitis alérgica ¹⁷ (Recomendación A) y nuevas sensibilizaciones ¹⁸ (Recomendación B) <i>Inmunoterapia sublingual (SLIT)</i> : Un estudio aleatorizado y otro abierto controlado, muestran reducción en el desarrollo de asma y nuevas sensibilizaciones ^{19,20} (Recomendación A)	SCIT: Moderada. SLIT: Baja	SCIT o SLIT: Se sugiere en pacientes con rinitis alérgica, porque reduce el riesgo del desarrollo de asma.
Inmunización	Estudio prospectivo de 2,184 infantes con dermatitis atópica y atopia familiar en tres continentes mostró que la inmunización no afecta ²¹ (Recomendación A)	Alta	Se recomienda aplicar el esquema de inmunización completo

Cuadro 2. Prevención secundaria.

Tema	Datos de estudios	Calidad de la evidencia	Recomendación
Control y exposición ambiental			
Alergenos intradomiciliarios	<p>Ácaros: Exposición en pacientes asmáticos sensibilizados empeora el asma. Sin embargo una revisión Cochrane²² concluyó que no se pueden recomendar métodos físicos o químicos para reducir la exposición (Recomendación C). Fundas antialérgicas mostraron efecto positivo²³ (Recomendación B)</p> <p>Gato: En pacientes alérgicos con gato en casa, la constante exposición induce un tipo de tolerancia²⁴ (Recomendación B) Si no hay gato en casa se recomienda evitarlo²⁵ (Recomendación B)</p> <p>Hongos: No hay datos</p>	Baja, datos incongruentes. Recomendación depende de una evaluación del costo de las intervenciones, ya que el beneficio es poco	Si pacientes alérgicos a ácaros quieren intentar reducir la exposición puede ser mediante el uso de fundas antialérgicas junto con otros métodos.* Otras alergias: Se sugiere un abordaje multidisciplinario mejorando la ventilación y reduciendo la humedad
Humo de cigarro	Se asocia con persistencia del asma ²⁶ y reduce la acción de los CE inhalados ²⁷ (Recomendación B)	Moderada	Se recomienda que familiares eviten fumar y brindarles soporte
Contaminación ambiental	Exposición a alergenos e infección tienen más efecto sobre exacerbación de asma ²⁸ (Recomendación B)	Baja, poco efecto	Se sugiere evitar áreas contaminadas
Dieta			
Suplementos nutricionales: electrolitos, aceite de pescado, antioxidantes, dieta mediterránea, probióticos	Una dieta rica en sal aumenta la inflamación pulmonar en asmáticos después de ejercicio ²⁹ (Recomendación A). Un metaanálisis Cochrane no encontró beneficio con el consumo de aceite de pescado ³⁰ (Recomendación C). Fruta fresca y vegetales han mostrado beneficio consistentemente ³¹ (Recomendación B)	Sal: alta, aceite de pescado: incongruencia. Frutas frescas y vegetales: evidencia consistente	Se recomienda moderar la ingesta de sal y aumentar la ingesta de frutas frescas y verduras
Dieta en el paciente obeso	En pacientes obesos la disminución de peso reduce las exacerbaciones, los síntomas y mejora función pulmonar ³² (Recomendación A)	Reducción de peso en pacientes obesos: alta calidad de evidencia	Se recomienda dieta para reducción de peso en el paciente obeso
Estimulación inmunológica			
Inmunoterapia: Subcutánea y sublingual (SCIT y SLIT)	^{33,34}		
Inmunización: influenza y neumococo	2% de los pacientes con asma presentan reducción en flujometría alrededor de 30% dentro de tres días postvacunación contra influenza ³⁵ Vacunación contra neumococo no mejora el control del asma	Influenza: Evidencia de alta calidad. Buen diseño y ejecución del estudio Neumococo: no evidencia	Se recomienda vacunar de forma habitual. Protección contra influenza es importante para pacientes con asma y riesgo muy bajo
Otros tratamientos no farmacológicos			
Ejercicio físico	El ejercicio físico sub-máximo es bien tolerado por la gran mayoría de los pacientes con asma, mejora su condición física y calidad de vida ^{36,37} (Recomendación A)	Estudios observacionales muestran beneficio. No hay evidencia que mejore FEV1	Se recomienda ejercicio físico submáximo

Continuación Cuadro 2. Prevención secundaria.

Tema	Datos de estudios	Calidad de la evidencia	Recomendación
Ejercicios de respiración	La técnica de respiración Buteyko mostró reducción de síntomas en dos estudios aleatorizados y dos abiertos (Recomendación A). No tiene efecto sobre PEF ni FEV1	Calidad de evidencia media-alta	Se sugieren ejercicios de respiración
Acupuntura	No hay evidencia que avale su uso ³⁸ (Recomendación C)		No se da ninguna recomendación
Medicación china tradicional y herbal	Cochrane metaanálisis: Sí existe beneficio con ciertas combinaciones de hierbas sobre función pulmonar y síntomas; ³⁹ confirmado en otro estudio pediátrico ⁴⁰ (Recomendación B)	Alto nivel de evidencia, pero sólo para ciertas combinaciones de hierbas. Faltan más estudios	Combinación de cinco hierbas chinas reduce síntomas y mejora función pulmonar
Psicoterapia familiar	En niños con asma de difícil control, un análisis Cochrane encontró un probable beneficio, pero los estudios son pequeños y escasos ⁴¹ (Recomendación B)		En pacientes con asma severa o frecuentemente fuera de control se sugiere considerar psicoterapia familiar
Homeopatía, hipnosis, ionizadores del aire	Revisión Cochrane inconcluso. ⁴² Un estudio doble ciego, controlado con placebo (DCPC) en niños no mostró beneficio ⁴³ (Recomendación C)	No existe evidencia que soporte la recomendación	No se recomiendan

* Sistema completo de fundas antialérgicas para colchón y almohada; remover alfombra y tapetes, peluches. Lavar ropa de cama con temperatura alta, evitar muebles de tela, buena ventilación y deshumidificadores. Evitar humidificadores en recámaras

Cuadro 3. Grupos de medicamentos indicados en el tratamiento del asma.^{78,79}

Indicación de medicamento	Grupos de medicamentos	Ejemplos
Medicamentos de rescate	β 2 agonistas inhalados de acción corta Anticolinérgico Combinación beta 2 agonistas/anticolinérgico	Salbutamol, terbutalina, fenoterol inhalados Bromuro de ipratropio inhalado Salbutamol con bromuro de ipratropio inhalados. Fenoterol con bromuro de ipratropio inhalados
Medicamento para crisis asmática	Xantinas β 2 agonistas vía oral (tabletas o jarabe) Broncodilatadores de «rescate» Corticosteroide sistémico: vía oral Corticosteroide sistémico: parenteral	Teofilina de acción corta vía oral Salbutamol Vea arriba Prednisona, prednisolona, deflazacort, (dexametasona, betametasona) Metilprednisolona, hidrocortisona, dexametasona, betametasona de liberación rápida <i>Cuadros 3a y 3b</i>
Medicamentos de mantenimiento	Corticosteroides inhalados Antileucotrieno Cromonas Xantinas Combinación: Corticosteroide inhalado con β 2 agonistas de acción prolongada (Corticosteroide oral)* (Corticosteroide parenteral, depósito)* Anticuerpos anti-IgE	Montelukast, pranlukast, zafirlukast Cromoglicato de sodio, nedocromil Teofilina de liberación lenta Fluticasona - salmeterol Budesonide - formoterol Prednisona, prednisolona, deflazacort, dexametasona, betametasona Dexametasona, betametasona de depósito Omalizumab

* Manejo en ciertos casos aislados en asma severa; uso exclusivamente por el especialista

5. β 2 agonistas, vía oral
6. β 2 agonistas de acción rápida y sostenida, inhalados: formoterol

En general, los β 2 agonistas de acción corta inhalados son de efecto más rápido y presentan efectos adversos con menor frecuencia. Algunos estudios han demostrado que para el tratamiento de una crisis de asma moderada a severa la combinación de un β 2 agonista con bromuro de ipratropio inhalados puede dar un mayor efecto broncodilatador,⁴⁴ (Recomendación A) y reducir el riesgo de hospitalización, especialmente en niños y adolescentes con una crisis severa (Recomendación A).⁴⁵

La frecuente necesidad de usar un broncodilatador indica inflamación bronquial y obliga a instalar un tratamiento antiinflamatorio de mantenimiento (tratamiento de control) o aumentar el nivel del tratamiento de control ya instalado (Recomendación A).⁴⁶ La monoterapia persistente con un broncodilatador puede ser perjudicial, ya que el uso diario de medicamentos β 2 agonistas produce una reducción de los receptores β 2 (*desensibilización*) y con esto una reducción en la respuesta a este tipo de medicamentos. El uso de dos o más dispositivos inhaladores de β 2 agonistas al mes se ha asociado con aumento de la incidencia de asma fatal o casi fatal.

Los β 2 agonistas orales o la teofilina de acción corta son medicamentos de rescate de segunda elección. Su efecto es más lento y los efectos colaterales son mayores (Recomendación A). Aunque el tiotropio y la combinación formoterol-budesonida también son broncodilatadores, existen algunos estudios que no recomiendan su uso de rutina como tratamiento de rescate. *Seguridad:* Las reacciones adversas más frecuentes de los broncodilatadores son taquicardia refleja secundaria a la vasodilatación que causan los beta adrenérgicos, así como temblor y agitación mental, los cuales se observan con mayor frecuencia con tratamiento oral o inhalado a dosis altas.

MEDICAMENTOS PARA MANTENER EL CONTROL: ANTIINFLAMATORIOS Y BRONCODILADORES DE ACCIÓN PROLONGADA

El medicamento antiinflamatorio más eficaz en asma para todas las edades sigue siendo el corticosteroide (CE). Sin embargo, dado los efectos colaterales del manejo crónico con corticosteroides siempre se intentará buscar la vía de administración y la sal que produzca menos efectos adversos; además se usará la menor dosis necesaria para mantener el control de los síntomas. La vía inhalada es la predilecta. Para hacer una selección adecuada del corticosteroide inhalado, se tiene que conocer la biodisponibilidad, vida media en sangre y su afinidad para la fijación al receptor, los cuales son factores que

tienen relación directa con el equilibrio entre su potencia y seguridad, encontrando que existen diferencias en el balance entre eficacia y seguridad de los corticosteroides inhalados.

Por esta razón los antileucotrienos vía oral son una segunda opción para el tratamiento antiinflamatorio, al igual que las cromonas inhaladas y las xantinas de liberación prolongada, aunque con menor potencia que los corticosteroides inhalados.

Desafortunadamente, no se ha demostrado un efecto preventivo de ningún medicamento antiinflamatorio usado a largo plazo en niños con asma. Los esteroides inhalados, en especial son eficaces durante su uso, sin embargo después de suspenderlos *No* dejan un efecto protector a largo plazo.⁴⁷⁻⁴⁹ (Alto nivel de evidencia, Recomendación A).

ESTEROIDES INHALADOS

Las dosis de los CE inhalados en asma aún se expresan en relación a la beclometasona que es el primer esteroide inhalado en el mercado desde hace más de 20 años. En general, la curva dosis-respuesta para los corticosteroides inhalados es bastante plana: por encima de las dosis moderadas sólo se obtiene poco beneficio extra, sin embargo se observa un aumento en los efectos colaterales con dosis más.⁵⁰

Un metaanálisis Cochrane y una revisión sistemática de estudios clínicos mostraron que iniciar el tratamiento del paciente asmático con dosis altas de CE inhalados y después reducir a dosis moderadas no conlleva gran beneficio.^{51,52} Por esta razón se recomienda iniciar con dosis medias (a bajas) de corticosteroides inhalados a, según los síntomas del paciente según los cuadros 4 y 5. Si no se logra un buen control con dosis bajas, se aumenta la dosis del CE inhalado a dosis medias y el próximo paso será combinarlo con otro medicamento (Nivel 3 del algoritmo de tratamiento)⁵³ (Recomendación A).

En un reciente metaanálisis de Cochrane en el cual se incluyeron más de 70 estudios, se mostró que la mitad de la dosis de fluticasona es equivalente en eficacia a la dosis normal de beclometasona o budesonida, independientemente del dispositivo usado en niños y en adultos con asma.⁵⁴ Este hallazgo es congruente con la mayor potencia de esta sal demostrada *in vitro*, sin embargo también existió un franco aumento en la frecuencia de los efectos colaterales (principalmente candidiasis de la mucosa oral) con las dosis más altas.⁵⁴ Además se ha reportado supresión de la glándula suprarrenal con dosis de fluticasona mayor de 400 μ g al día en niños.⁵⁵

La ciclesonida es un esteroide nuevo que se metaboliza en el tejido bronquial con su metabolito activo. Una revisión sistemática comparó ciclesonida con otros CE

Cuadro 4. Dosificación de corticosteroides inhalados para niños mayores de 12 años y adultos.

Corticosteroide inhalado	Dosis diaria de esteroide inhalado (μg)		
	Baja	Intermedia	Alta
Beclometasona	100-400	500-800	1,000+
Budesonide	200-300	400-800	> 800
Fluticasona	100-200	250-500**	> 500
Mometasona*	200	400-600	800
Ciclesonida	100-200	400-600	800

* Aprobado para aplicación una vez al día (noche). En asma severa se recomienda 400 μg cada 12 horas.

** En un metaanálisis de Cochrane se llamó dosis intermedia a 400-500 μg al día.⁵⁸

inhalados el cual no mostró diferencias en eficacia o eventos adversos, sin embargo el tamaño de los estudios incluidos fue reducido.⁵⁶ Actualmente no existe diferencia estadísticamente significativa en eficacia a dosis nominales iguales entre ciclesonida y otros CE inhalados. Los resultados con la dosis a la mitad de la nominal para ciclesonida fueron inconsistentes, sin embargo hubo menos candidiasis oral con este fármaco como se muestra en los cuadros 4 y 5.⁵⁷

Seguridad: El evento adverso descrito con más frecuencia de CE inhalados es la candidiasis oral. Por esta razón se recomienda inhalarlos antes de los alimentos o, en su defecto, enjuagar la boca después de su inhalación (Recomendación B). La candidiasis se trata fácilmente con antimicóticos tópicos.

Con los CE inhalados, dependiendo del medicamento, la dosis y duración del tratamiento que se usa, se han descrito varios efectos adversos; sin embargo, siempre serán menores que los que se presentan con los CE sistémicos cuyo uso se ha reducido. La beclometasona intranasal a 168 μg dos veces al día, redujo 0.9 cm el crecimiento en niños en un año,⁵⁹ probablemente relacionado con su alta biodisponibilidad. En un metaanálisis Cochrane se demostró con datos consistentes que en niños con asma leve a moderada, la dosis de 200 μg dos veces al día de beclometasona resultó en una reducción de crecimiento lineal de 1.54 cm por año.⁶⁰ Por lo cual se recomienda usar la menor dosis necesaria de este esteroide en la población pediátrica (Recomendación A). Los CE inhalados con una baja biodisponibilidad y corta vida media en sangre, como mometasona y budesonida, han revelado una leve reducción de crecimiento en los primeros meses de uso, que se reduce año tras año.⁴⁶ Varios ensayos a largo plazo no han podido documentar una reducción en la estatura final en el adulto con su administración prolongada.⁶¹

Cuadro 5. Dosificación de corticosteroides inhalados para niños de 5 a 12 años.

Corticosteroide inhalado	Dosis diaria de esteroide inhalado (μg)		
	Baja	Intermedia	Alta
Beclometasona	100-300	400-600	800+
Budesonide	100-200	300-600	800
Fluticasona	50-100	200-400	500
Mometasona*	200	300-600	> 600
Ciclesonida	100	200-600	> 600

* Aprobado para aplicación una vez al día (noche). En asma severa se recomienda 400 μg cada 12 horas.

Dosis acumulativas elevadas de beclometasona se asociaron a un aumento en el riesgo de cataratas, en especial catarata posterior-subcapsular,⁶² a diferencia de que dosis de 400 mg al día de CE inhalados no se asociaron con el desarrollo de esta patología.⁶³ En su estudio, la Dra. Jick enfatizó que el aumento de riesgo para cataratas con dosis elevadas de CE inhalados de forma prolongada, no aplicaba para pacientes menores de 40 años.⁶⁴ El médico tratante tiene que estar pendiente del efecto y en caso de duda, referir al paciente al oftalmólogo para su evaluación (Recomendación A).

Otros eventos adversos también han sido descritos con frecuencia cuando se usan dosis muy elevadas y prolongadas, como reducción de la densidad ósea, equimosis, voz ronca/afónica, entre otros.

ANTILEUCOTRIENOS

Los antileucotrienos son antagonistas del receptor de los cisteinil-leucotrienos, un grupo de moléculas involucradas en la reacción inflamatoria alérgica (Capítulo de «Fisiopatología»). Han mostrado su eficacia como monoterapia en asma leve, especialmente en niños, y como tratamiento adicional al CE inhalado en asma moderada y grave. Al elegir este medicamento el médico tratante tiene que ser consciente de su efecto antiinflamatorio leve (Recomendación A).⁶⁵ Dado que los esteroides carecen de efecto antileucotrieno, su combinación con un CE inhalado es razonable. Las ventajas de los antileucotrienos consisten en la baja frecuencia de efectos adversos y su fácil vía de administración: la oral. Agregar montelukast al tratamiento de base con esteroides inhalados en pacientes con rinitis alérgica y asma leve o moderada persistente, redujo el costo total de la enfermedad en Polonia, Italia y España, porque se observó una reducción en las visitas médicas no programadas, internamientos y uso de medicación de rescate, aunque aumentó el costo directo por la compra de los fármacos (Recomendación B).^{66,67}

Seguridad: Los antileucotrienos son medicamentos muy seguros. Con el uso prolongado por meses, pocos pacientes muestran una elevación de las enzimas hepáticas, la cual es reversible al suspender el medicamento. Hay indicios que en raras ocasiones pueden causar alteración de la conducta, sin embargo se están estudiando algunos reportes al respecto.

TEOFILINAS

Las teofilinas tienen un efecto antiinflamatorio leve cuando se usan a dosis menores que las que causan broncodilatación. A pesar de que es un medicamento barato que podría ser benéfico en pacientes con recursos económicos reducidos, se debe tener cuidado con la fácil sobredosificación, ya que la ventana terapéutica es estrecha. Ésta es aún más frecuente en pacientes malnutridos con reducida masa corporal. Es un medicamento alternativo para el nivel dos o un medicamento para combinar con un esteroide inhalado en los niveles tres y cuatro.

Seguridad: Las xantinas tienen efectos colaterales como las de la cafeína: dispepsia, taquicardia, insomnio. Además, con la fácil sobredosificación se observa náusea, vómito y ataques severos de arritmia, entre otros.

CROMONAS

Las cromonas, el cromoglicato de sodio y el nedocromil, son medicamentos que estabilizan la membrana de la célula cebada. Tienen un efecto antiinflamatorio muy leve y su uso como controlador para el tratamiento del asma es cada vez menor. Un metaanálisis Cochrane de 2008 concluyó que hay insuficiente evidencia para poder concluir con certeza que el cromoglicato de sodio tenga un efecto mejor que el placebo. Sesgo por publicación en los años 70-90 probablemente ha sobreestimado el efecto benéfico de este medicamento, concluyen los autores después de revisar más de 3,500 títulos de artículos, aunque no se puede excluir con certeza que la sal podría llegar a tener un efecto clínico relevante.⁶⁸

BRONCODILADORES DE ACCIÓN PROLONGADA

Si no se logra controlar al paciente adulto con el corticosteroide inhalado en dosis medias, se recomienda agregar un β 2 agonista de acción prolongada (Recomendación A), sin embargo, primero se revisará la causa del descontrol antes de subir el manejo a un nivel más alto como se indica en el algoritmo del tratamiento (Recomendación B). Se exhorta cautela con el manejo de la combinación β 2 agonista de acción prolongada-corticosteroide inhalado en niños, debido a la carencia de re-

portes con claro beneficio y la incertidumbre sobre el aumento de hospitalizaciones, como se comenta más adelante (Recomendación A). Se recomienda aumentar primero el CE inhalado a dosis medias-altas o combinar con un antileucotrieno.

ADULTOS

Eficacia: En pacientes no controlados que usan sólo CE inhalados, el añadir un β 2 agonista de acción prolongada mejora múltiples aspectos del asma: las exacerbaciones, los síntomas, los despertares nocturnos, la función pulmonar y el uso de medicación de rescate.

Seguridad: Posterior a la publicación de un estudio clínico con más de 26,000 pacientes, que mostró un posible aumento de casos fatales por asma con el uso de salmeterol,⁶⁹ surgió una gran discusión en el mundo médico. Su resultado fue una advertencia en caja negra sobre productos con salmeterol (broncodilatador de acción prolongada) en los Estados Unidos, y la enseñanza que no se tiene que usar como monoterapia, sino siempre en combinación con un esteroide inhalado. Para aclarar todas las dudas, recientemente se publicó un metaanálisis de Cochrane⁷⁰ que revela que el combinar un β 2 agonista de acción prolongada con un CE inhalado en adultos no aumenta los eventos adversos serios relacionados con asma, ni su (casi) fatalidad.

NIÑOS

El agregar un β 2 agonista de acción prolongada al CE inhalado en niños con asma persistente, no produce una reducción significativa en la frecuencia de las exacerbaciones que necesitan esteroides orales. En otro análisis se observó una mejoría en la flujometría y en el crecimiento con la combinación de estos fármacos, en comparación con el hecho de duplicar la dosis nominal del CE inhalado.⁷¹

Seguridad: En ese mismo estudio, algunos datos sugieren un aumento en el riesgo de necesitar esteroides orales y en hospitalizaciones con β 2 agonistas de acción prolongada en niños.⁷¹ Otro ensayo también reportó un aumento de eventos adversos serios relacionados con asma en niños manejados con formoterol y CE inhalados en comparación con CE inhalados como monoterapia (Odds Ratio 1.49, 95% IC 0.48 a 4.61), aunque no tuvo significancia estadística.⁷⁰ Por lo tanto se recomienda usar la combinación de CE inhalado-broncodilatador de acción prolongada en pediatría cuando el asma es moderada-severa, después de que un tratamiento con CE inhalado en dosis medias-altas (combinado con antileucotrieno) no ha resultado eficaz (Recomendación A).

TRATAMIENTO CONTROVERTIDO Y MEDICAMENTOS NO INDICADOS PARA TRATAMIENTO DE ASMA

Dos estudios han mostrado un posible beneficio de la combinación de formoterol más budesonide (BUD-FORM) como tratamiento de rescate en pacientes adultos con asma moderada-severa y FEV₁ basal de 70% (estudios SMILE y STAY-adultos); después de un año de tratamiento de mantenimiento con 200/6 μ g de BUD-FORM y 100/6 μ g BUD-FORM cada 12 horas, respectivamente, y el mismo inhalador como rescate 1 a 2 veces al día contra terbutalina de rescate, con BUD-FORM se mostró una reducción en la necesidad de esteroides vía oral (OR 0.54, 95% IC 0.44-0.65). Además hubo una reducción en el número de hospitalizaciones, aunque no tuvo significancia estadística (OR 0.68, 95% IC 0.40-1.16) (Recomendación B, en grupos aislados).⁷²

Existe la tendencia de usar tiotropio como broncodilatador de acción prolongada. Salvo unos casos muy particulares, este broncodilatador no está indicado en asma, donde los β 2 agonistas son más eficaces. Su indicación es la enfermedad pulmonar crónica obstructiva (EPOC) (Recomendación A).

Los medicamentos que NO están indicados para el tratamiento de asma son mucolíticos, antihistamínicos, antitusígenos y antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Para el asma leve en niños en el pasado se ha promovido el uso de ketotifeno, sin embargo, debido a la disponibilidad de medicamentos más eficaces con igual seguridad, ya no se recomienda en las últimas guías internacionales.⁷³ Los antihistamínicos sí se pueden usar en caso de rinitis alérgica concomitante como tratamiento de esta patología.

OTROS ASPECTOS: TRATAMIENTO DE COMORBILIDADES

RINITIS ALÉRGICA

En pacientes con asma y rinitis alérgica es importante buscar buen control de la rinitis, dado que si ésta no es controlada complicará el tratamiento del asma, reduciendo su eficacia.⁷⁴

ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO (ERGE)

La enfermedad por reflujo gastroesofágico puede dar síntomas semejantes al asma por broncoaspiraciones crónicas, en especial por la noche (Capítulo «Diagnóstico de asma»); sin embargo, el asma mal controlada a su vez puede inducir reflujo gastroesofágico. La alergia a la

proteína de la leche de vaca puede causar las dos patologías simultáneamente. Finalmente, el uso de xantinas puede provocar reflujo gastroesofágico empeorando el asma. En un asma de difícil control se recomienda buscar intencionadamente la presencia de ERGE, aunque una revisión Cochrane no pudo demostrar mayor beneficio en un grupo de niños no seleccionados con asma (Recomendación B).⁷⁵

ALGORITMO DE TRATAMIENTO INTEGRAL

A continuación se presentará el tratamiento del asma crónica según los cinco niveles de gravedad. Para establecer el nivel del paciente en el momento de la consulta se tomará en cuenta la combinación de tres de las cuatro clasificaciones. (Para una explicación a fondo de las diferentes clasificaciones del asma, vea capítulo de «Clasificación»).

El médico se preguntará (Ver algoritmos de clasificación y tratamiento, en «Anexos»):

- 1ª: En este momento: ¿el paciente está controlado, medio controlado o fuera de control?
- 2ª: ¿El paciente está en crisis? en caso de ser afirmativo, se trata como crisis asmática.
- 3ª: El asma del paciente, según su evolución en un año ¿se clasifica como intermitente o persistente? En caso de ser persistente: ¿es leve, moderada o severa?

La cuarta clasificación del asma, intrínseca o extrínseca, respalda la decisión sobre buscar o no la presencia de una alergia subyacente. Esto lo hará el alergólogo mediante pruebas cutáneas con alérgenos que guiarán de forma eventual la instalación de inmunoterapia subcutánea o sublingual, descrito con más detalle en el capítulo de «Terapia inmunológica en asma».

NIVEL 1: TRATAMIENTO DE RESCATE

En cualquier nivel de tratamiento, el manejo de exacerbaciones leves siempre será igual: uso *por razón necesaria* (PRN) de un broncodilatador de acción rápida. La dosis habitual es dos inhalaciones de un β 2 agonista (salbutamol, terbutalina, fenoterol) o como alternativa dos inhalaciones de la combinación salbutamol-bromuro de ipratropio.

Los pacientes que presentan exacerbaciones máximo una vez por semana recibirán el tratamiento del primer nivel, sin tratamiento de mantenimiento para control. Con exacerbaciones poco frecuentes probablemente no existe mayor grado de inflamación. Por el contrario, todo paciente con síntomas dos o más veces por semana (no controlado) necesitará un tratamiento de mantenimiento

diario para reducir la inflamación bronquial y con ella la frecuencia de las exacerbaciones.

Siempre, antes de subir el paciente a un nivel más alto de tratamiento por pobre control del asma, primero se revisará el cumplimiento con el tratamiento, la técnica de inhalación y el médico volverá a buscar intencionadamente complicaciones infecciosas o un diagnóstico diferencial (Figura 1).

NIVEL 2: MANTENIMIENTO CON ANTIINFLAMATORIOS

Si el paciente presenta síntomas dos o más veces por semana, síntomas nocturnos una vez por semana o si tiene un FEV₁ o flujometría menor de 80% es recomendable iniciar un tratamiento de mantenimiento para mejorar el control. Si es un paciente que antes no llevaba ningún manejo, la primera elección será un esteroide inhalado en dosis medias (Cuadro 3). Algunas alternativas son: CE inhalado en dosis bajas, antileucotrieno, teofilina de liberación prolongada o β 2 agonistas vía oral.

En pacientes que han presentado una crisis asmática en el último año, pero que estén bien controlados, también se puede manejar uno de los medicamentos del nivel 2.

NIVEL 3: SE AGREGA OTRO MEDICAMENTO

Si no se logra controlar al paciente con una dosis intermedia de esteroide inhalado (Cuadro 3) es recomendable elegir una terapia combinada. Los medicamentos que se pueden agregar al esteroide inhalado son:

- 1ª opción: β 2 agonista de acción prolongada (salmeterol o formoterol).
- Alternativas: antileucotrieno, teofilina de liberación prolongada, β 2 agonistas en tabletas.

NIVEL 4: SE AUMENTA LA DOSIS DEL ESTEROIDE INHALADO A DOSIS (MUY) ALTAS

Se ha demostrado que la fluticasona a dosis de 2,000 μ g al día puede reducir el uso de esteroides orales.⁵⁸ El mé-

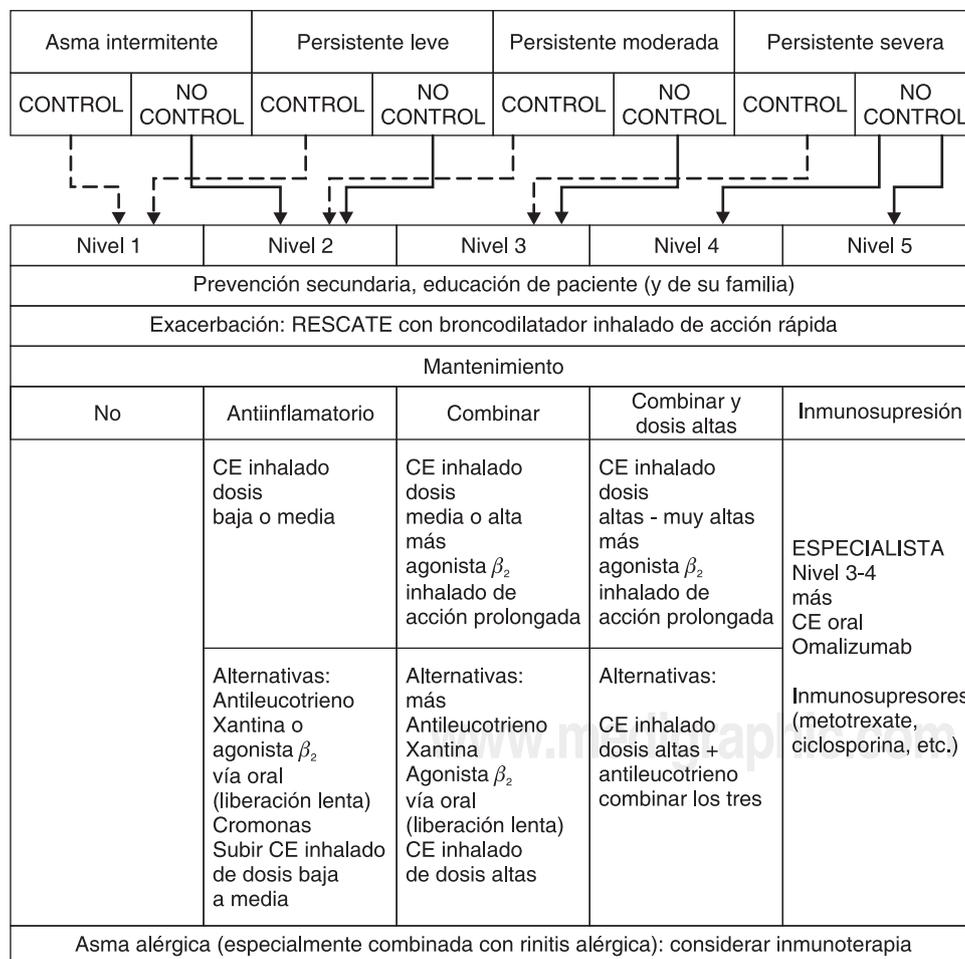


Figura 1. Algoritmo de tratamiento integral: niveles de control.

dico tratante puede aumentar la dosis del esteroide inhalado 4 a 5 veces, sin suspender el medicamento del nivel 3 o hacer una combinación de tres medicamentos: el CE inhalado con un β 2 agonista de acción prolongada y otro medicamento.

NIVEL 5: SE AGREGA INMUNOSUPRESORES Y ANTI-IGE

Si el paciente aún no está controlado con fármacos del nivel 4, se agregará un esteroide vía oral en la mínima dosis necesaria. Para evitar el uso prolongado de esteroides sistémicos en casos selectos se puede usar inmunosupresores (p. ej. metotrexate).

Los anticuerpos humanizados contra la cadena pesada de inmunoglobulina E es una excelente opción que ha mostrado reducir el número de internamientos y la necesidad de esteroides sistémicos en pacientes con asma alérgica severa (Recomendación B).⁷⁶ En combinación con inmunoterapia el efecto y la tolerancia de ésta es mayor.⁷⁷ (Recomendación B) es un tratamiento eficaz, pero costoso.

INMUNOTERAPIA

En pacientes con asma alérgica, frecuentemente es acompañada por rinitis alérgica o dermatitis atópica, el único tratamiento es la inmunoterapia manejada por un alergólogo. Se recomienda en pacientes alérgicos con asma estacional (Recomendación A) y perenne (Recomendación B).

SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO

La clave en el manejo del paciente con asma es el seguimiento a largo plazo. Después de una crisis asmática se recomienda citar al paciente en esa semana para instalar el tratamiento de mantenimiento. Una vez instalado el tratamiento de mantenimiento, se citará al paciente a las seis semanas para evaluar su evolución y ajustar las dosis del o los medicamentos, hacia un nivel más bajo en caso de buen control o hacia un nivel más alto en caso de regular o mal control. Además del interrogatorio y la exploración física, la flujometría es una herramienta útil para el seguimiento, aunque la espirometría dará datos más precisos. Se recomienda seguir con el tratamiento antiinflamatorio por tres meses mínimo (Recomendación A); aunque varios pacientes necesitan un tiempo más prolongado. Asimismo, se tomará en cuenta la temporada del año en la cual generalmente presenta la exacerbación, para intentar prevenirla con tratamiento de mantenimiento del nivel 2 (Recomendación B).

REFERENCIAS

1. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(8): 836-44.
2. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics* 2008; 121(1): 183-91.
3. Corver K, Kerkhof M, Brussee JE, Brunekreef B, van Strien RT, Vos AP, et al. House dust mite allergen reduction and allergy at 4 yr: follow up of the PIAMA-Study. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17(5): 329-36.
4. Cullinan P, MacNeill SJ, Harris JM, Moffat S, White C, Mills P, et al. Early allergen exposure, skin Prick responses, and atopic wheeze at age 5 in English children: a cohort study. *Thorax* 2004; 59(10): 855-61.
5. Dezateux C, Stocks J, Dundas I, Fletcher ME. Impaired airway function and wheezing in infancy: the influence of maternal smoking and a genetic predisposition to asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(2): 403-10.
6. Kabesch M, Hoefler C, Carr D, Leupold W, Weiland SK, von Mutius E. Glutathione S transferase deficiency and passive smoking increase childhood asthma. *Thorax* 2004; 59(7): 569-73.
7. Lee YL, Lin YC, Lee YC, Wang JY, Hsiue TR, Guo YL. Glutathione S-transferase P1 gene polymorphism and air pollution as interactive risk factors for childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 2004; 34(11): 1707-13.
8. Romieu I, Sienra-Monge JJ, Ramírez-Aguilar M, Moreno-Macias H, Reyes-Ruiz NI, Estela del Río-Navarro B, cols. Genetic polymorphism of GSTM1 and antioxidant supplementation influence lung function in relation to ozone exposure in asthmatic children in Mexico City. *Thorax* 2004; 59(1): 8-10.
9. Remes ST, Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Martínez FD, Wright AL. Dog exposure in infancy decreases the subsequent risk of frequent wheeze but not of atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(4): 509-15.
10. van Odijk J, Kull I, Borres MP, Brandtzaeg P, Edberg U, Hanson LA, et al. Breastfeeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature (1966-2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations. *Allergy* 2003; 58(9): 833-43.
11. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, et al. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *Lancet* 2002; 360(9337): 901-7.
12. Osborn DA, Sinn J. Formula's containing hydrolyzed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(4): CD003664.
13. Osborn DA, Sinn J. Soy formula for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(4): CD003741.

14. Zutavern A, von Mutius E, Harris J, Mills P, Moffatt S, White C, et al. The introduction of solids in relation to asthma and eczema. *Arch Dis Child* 2004; 89(4): 303-8.
15. Dunstan JA, Mori TA, Barden A, Beilin LJ, Taylor AL, Holt PG, et al. Fish oil supplementation in pregnancy modifies neonatal allergen-specific immune responses and clinical outcomes in infants at high risk of atopy: a randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112(6): 1178-84.
16. Mahrshahi S, Peat JK, Webb K, Oddy W, Marks GB, Mellis CM. Effect of omega-3 fatty acid concentrations in plasma on symptoms of asthma at 18 months of age. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15(6): 517-22.
17. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT Study. *Allergy* 2007; 62(8): 943-8.
18. Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, Bouges S, Daures JP, Bousquet J. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99(4): 450-3.
19. Di Rienzo V, Marcucci F, Puccinelli P, Parmiani S, Frati F, Sensi L, et al. Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study. *Clin Exp Allergy* 2003; 33(2): 206-10.
20. Marogna M, Tomassetti D, Bernasconi A, Colombo F, Massolo A, Businco AD, et al. Preventive effects of sublingual immunotherapy in childhood: an open randomized controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101(2): 206-11.
21. Gruber C, Warner J, Hill D, Bauchau V. Early atopic disease and early childhood immunization is there a link? *Allergy* 2008; 63(11): 1464-72.
22. Gotzsche PC, Johansen HK, Schmidt LM, Burr ML. House dust mite control measures for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(4): CD001187.
23. van den Bemt L, van Knapen L, de Vries MP, Jansen M, Cloosterman S, van Schayck CP. Clinical effectiveness of a mite allergen-impermeable bed-covering system in asthmatic mite-sensitive patients. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(4): 858-62.
24. Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S, Woodfolk J, Sporik R. Sensitization, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet* 2001; 357(9258): 752-6.
25. Francis H, Fletcher G, Anthony C, Pickering C, Oldham L, Hadley E, et al. Clinical effects of air filters in homes of asthmatic adults sensitized and exposed to pet allergens. *Clin Exp Allergy* 2003; 33(1): 101-5.
26. Moshhammer H, Hoek G, Luttmann-Gibson H, Neuberger MA, Antova T, Gehring U, et al. Parental smoking and lung function in children: an international study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(11): 1255-63.
27. Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, Thomson LJ, McSharry CP, Thomson NC. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax* 2002; 57(3): 226-30.
28. Lin M, Chen Y, Burnett RT, Villeneuve PJ, Krewski D. Effect of short-term exposure to gaseous pollution on asthma hospitalization in children: a bi-directional case-crossover analysis. *J Epidemiol Community Health* 2003; 57(1): 50-5.
29. Mickleborough TD, Lindley MR, Ray S. Dietary salt, airway inflammation, and diffusion capacity in exercise-induced asthma. *Med Sci Sports Exerc* 2005; 37(6): 904-14.
30. Woods RK, Thien FC, Abramson MJ. Dietary marine fatty acids (fish oil) for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2002(3): CD001283.
31. Heinrich J, Holscher B, Bolte G, Winkler G. Allergic sensitization and diet: ecological analysis in selected European cities. *Eur Respir J* 2001; 17(3): 395-402.
32. Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnstrom J, Gronlund EL, Ylikahri M, Mustajoki P. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomized controlled study. *BMJ* 2000; 320(7238): 827-32.
33. Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IA, Gnehm HP. Twelve-year follow-up after discontinuation of pre-seasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy* 2006; 61(2): 198-201.
34. Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341(7): 468-75.
35. Nicholson KG, Nguyen-Van-Tam JS, Ahmed AH, Wiselka MJ, Leese J, Ayres J, et al. Randomized placebo-controlled crossover trial on effect of inactivated influenza vaccine on pulmonary function in asthma. *Lancet* 1998; 351(9099): 326-31.
36. Lucas SR, Platts-Mills TA. Physical activity and exercise in asthma: relevance to etiology and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(5): 928-34.
37. Basaran S, Guler-Uysal F, Ergen N, Seydaoglu G, Bingol-Karakoc G, Ufuk Altintas D. Effects of physical exercise on quality of life, exercise capacity and pulmonary function in children with asthma. *J Rehabil Med* 2006; 38(2): 130-5.
38. Linde K, Jobst K, Panton J. Acupuncture for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2): CD000008.
39. Huntley A, Ernst E. Herbal medicines for asthma: a systematic review. *Thorax* 2000; 55(11): 925-9.
40. Chan CK, Kuo ML, Shen JJ, See LC, Chang HH, Huang JL. Ding Chuan Tang, a Chinese herb decoction, could improve airway hyper-responsiveness in stabilized asthmatic children: a randomized, double-blind clinical trial. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17(5): 316-22.
41. Panton J, Barley EA. Family therapy for asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2): CD000089.
42. Linde K, Jobst KA. Homeopathy for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2): CD000353.
43. White A, Slade P, Hunt C, Hart A, Ernst E. Individualized homeopathy as an adjunct in the treatment of childhood asthma: a randomized placebo controlled trial. *Thorax* 2003; 58(4): 317-21.
44. Rodrigo G, Rodrigo C, Burschtin O. A meta-analysis of the effects of ipratropium bromide in adults with acute asthma. *Am J Med* 1999; 107(4): 363-70.
45. Plotnick LH, Ducharme FM. Should inhaled anticholinergics be added to beta2 agonists for treating acute child-

- hood and adolescent asthma? A systematic review. *BMJ* 1998; 317(7164): 971-7.
46. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomized, double-blind trial. *Lancet* 2003; 361(9363): 1071-6.
 47. Simons FE. A comparison of beclomethasone, salmeterol, and placebo in children with asthma. Canadian Beclomethasone Dipropionate-Salmeterol Xinafoate Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337(23): 1659-65.
 48. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006; 354(19): 1998-2005.
 49. Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, Morris J, Custovic A. Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy Infants (IFWIN): double-blind, randomized, controlled study. *Lancet* 2006; 368(9537): 754-62.
 50. Adams NP, Jones PW. The dose-response characteristics of inhaled corticosteroids when used to treat asthma: an overview of Cochrane systematic reviews. *Respir Med* 2006; 100(8): 1297-306.
 51. Powell H, Gibson PG. High dose versus low dose inhaled corticosteroid as initial starting dose for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(2): CD004109.
 52. Powell H, Gibson PG. Initial starting dose of inhaled corticosteroids in adults with asthma: a systematic review. *Thorax* 2004; 59(12): 1041-5.
 53. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and corticosteroids establishing therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337(20): 1405-11.
 54. Adams N, Lasserson TJ, Cates CJ, Jones PW. Fluticasone *versus* beclomethasone or budesonide for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(4): CD002310.
 55. Christensson C, Thoren A, Lindberg B. Safety of inhaled budesonide: clinical manifestations of systemic corticosteroid-related adverse effects. *Drug Saf* 2008; 31(11): 965-88.
 56. Dyer MJ, Halpin DM, Stein K. Inhaled ciclesonide *versus* inhaled budesonide or inhaled beclomethasone or inhaled fluticasone for chronic asthma in adults: a systematic review. *BMC Fam Pract* 2006; 7: 34.
 57. Manning P, Gibson PG, Lasserson TJ. Ciclesonide *versus* other inhaled steroids for chronic asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(2): CD007031.
 58. Adams NP, Bestall JC, Jones P, Lasserson TJ, Griffiths B, Cates CJ. Fluticasone at different doses for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(4): CD003534.
 59. Skoner DP, Rachelefsky GS, Meltzer EO, Chervinsky P, Morris RM, Seltzer JM, et al. Detection of growth suppression in children during treatment with intranasal beclomethasone dipropionate. *Pediatrics* 2000; 105(2): E23.
 60. Sharek PJ, Bergman DA. Beclomethasone for asthma in children: effects on linear growth. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2): CD001282.
 61. Pedersen S. Clinical safety of inhaled corticosteroids for asthma in children: an update of long-term trials. *Drug Saf* 2006; 29(7): 599-612.
 62. Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR. Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N Engl J Med* 1997; 337(1): 8-14.
 63. Smeeth L, Boulis M, Hubbard R, Fletcher AE. A population based case-control study of cataract and inhaled corticosteroids. *Br J Ophthalmol* 2003; 87(10): 1247-51.
 64. Jick SS, Vasilakis-Scaramozza C, Maier WC. The risk of cataract among users of inhaled steroids. *Epidemiology* 2001; 12(2): 229-34.
 65. Ducharme FM. Inhaled glucocorticoids *versus* leukotriene receptor antagonists as single agent asthma treatment: systematic review of current evidence. *BMJ* 2003; 326(7390): 621.
 66. Dal Negro R, Piskorz P, Vives R, Guilera M, Sazonov KV, Badia X. Healthcare utilization and costs associated with adding montelukast to current therapy in patients with mild to moderate asthma and co-morbid allergic rhinitis: PRACTICAL Study. *Pharmacoeconomics* 2007; 25(8): 665-76.
 67. Borderias L, Mincewicz G, Paggiaro PL, Guilera M, Sazonov KV, Taylor SD, et al. Asthma control in patients with asthma and allergic rhinitis receiving add-on montelukast therapy for 12 months: a retrospective observational study. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(4): 721-30.
 68. van der Wouden JC, Uijen JH, Bernsen RM, Tasche MJ, de Jongste JC, Ducharme F. Inhaled sodium cromoglycate for asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(4): CD002173.
 69. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006; 129(1): 15-26.
 70. Cates CJ, Lasserson TJ, Jaeschke R. Regular treatment with formoterol and inhaled steroids for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(2): CD006924.
 71. Ni Chroinin M, Lasserson TJ, Greenstone I, Ducharme FM. Addition of long-acting beta-agonists to inhaled corticosteroids for chronic asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(3): CD007949.
 72. Cates CJ, Lasserson TJ. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy *versus* inhaled steroid maintenance for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(2): CD007313.
 73. British Guideline on the Management of Asthma. *Thorax* 2008; 63 (Suppl 4): iv1-121.
 74. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63 (Suppl 86): 8-160.

75. Gibson PG, Henry RL, Coughlan JL. Gastro-esophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(2): CD001496.
76. Niven R, Chung KF, Panahloo Z, Blogg M, Ayre G. Effectiveness of omalizumab in patients with inadequately controlled severe persistent allergic asthma: an open-label study. *Respir Med* 2008; 102(10): 1371-8.
77. Kopp MV, Hamelmann E, Zielen S, Kamin W, Bergmann KC, Sieder C, et al. Combination of omalizumab and specific immunotherapy is superior to immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis and co-morbid seasonal allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2009; 39(2): 271-9.
78. GINA 2008. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report. 2008. Disponible en: <http://www.ginasthma.com>
79. GEMA 2009. Guía española para el manejo del asma 2009. Disponible en: www.gemasma.com.