

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PARA EL CONTROL DEL ASMA EN EL NIÑO

Mario Sánchez Borges (1), Fernán Caballero Fonseca (2), Delian Feo Rojas (3),
Mirna Vásquez de Malavé (4), Dolores Pérez Abad (5).

Resumen

El presente artículo presenta las recomendaciones de un grupo de expertos venezolanos reunidos en Caracas en Octubre de 2009 por la Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría en relación al tratamiento farmacológico del asma infantil. Se presentan los objetivos del tratamiento, los medicamentos recomendados, la terapia inicial y de mantenimiento y el tipo de dispositivo para la administración de drogas por vía inhalatoria, de acuerdo a la edad del paciente.

Palabras clave: Asma. Antagonistas de receptores de leucotrienos. Beta agonistas. Corticosteroides inhalados. Niños. Teofilina.

Summary

This article presents the recommendations made by a group of Venezuelan experts during a consensus meeting held in Caracas in October, 2009, under the auspices of the Venezuelan Society of Pediatrics, on the pharmacological treatment of childhood asthma. Goals of treatment, recommended medications, initial and maintenance therapy, and devices utilized for delivery of inhaled drugs according to patient's age are presented.

Keywords: Asthma. Beta agonists. Children. Inhaled corticosteroids. Leukotriene receptor antagonists. Theophylline.

1. OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Los lineamientos actuales para el tratamiento del asma señalan que los objetivos principales de la farmacoterapia son el control de los síntomas y la prevención de las exacerbaciones de la enfermedad. Los objetivos secundarios son el mantenimiento de una función pulmonar normal o casi normal, mantenimiento de niveles normales de las actividades escolares y recreativas, prevenir las visitas al servicio de emergencia y las hospitalizaciones, alcanzar las expectativas del paciente y sus familiares acerca del manejo del asma, mejorar la calidad de vida del paciente y prevenir el deterioro progresivo de la función pulmonar. Todo esto debería lograrse sin que ocurran efectos secundarios del tratamiento, o si aparecen, mantenerlos en su mínima expresión.

Todos los esquemas vigentes proponen que la terapia se administre en forma escalonada según la frecuencia e intensidad de los síntomas. En un inicio, se determina la severidad del asma y se indica el tratamiento de acuerdo a ésta. Posteriormente el paciente debe ser monitorizado en cuanto a síntomas, función pulmonar, uso de broncodilatadores para alivio sintomático e interferencia en sus actividades, con el fin de realizar ajustes a la terapia según la respuesta obtenida, ya sea con intensificación o con disminución del trata-

miento de acuerdo al nivel de control observado.

2. MEDICAMENTOS PARA EL CONTROL DEL ASMA

a. Corticosteroides inhalados

Los Glucocorticoides Inhalados (GCI) se recomiendan como tratamiento de primera línea en asma leve, moderada y severa persistente, tanto en los adultos (1) como en los niños (2). Los glucocorticoides actúan disminuyendo la hiperreactividad de las vías aéreas, reduciendo el edema y la respuesta inflamatoria infiltrativa (3,4). Existen evidencias de que altas dosis de GCI pueden influenciar el remodelado antes de que la vía aérea alcance su forma definitiva (3).

Actualmente existen siete preparaciones de GCI: Dipropionato de beclometasona (BDP), Budesonida (BUD), Propionato de Fluticasona (FP), Furoato de Mometasona (MF) y Ciclesonida (CIC) (Figura 1)

- 1 Pediatra Puericultor, Alergólogo, Inmunólogo. Servicio de Alergología e Inmunología, Dpto. de Pediatría, Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas.
- 2 Pediatra Puericultor, Alergólogo, Inmunólogo. Centro Médico Docente La Trinidad. Centro Médico de Caracas, San Bernardino
- 3 Pediatra Puericultor, Neumólogo Pediatra. Centro Médico Maracay, Clínica Calicanto, Edo. Aragua
- 4 Pediatra Puericultor. Adjunto Servicio de Pediatría Hospital Cesar Rodríguez Rodríguez IVSS, Edo. Anzoátegui (jubilada). Edf. Virgen del Valle Av. 5 de Julio con calle Miranda, Pto. La Cruz (consulta privada).
- 5 Pediatra Puericultor. Jefe de Servicio de Pediatría, Hospital Dr. César Rodríguez Rodríguez IVSS, Edo. Anzoátegui.

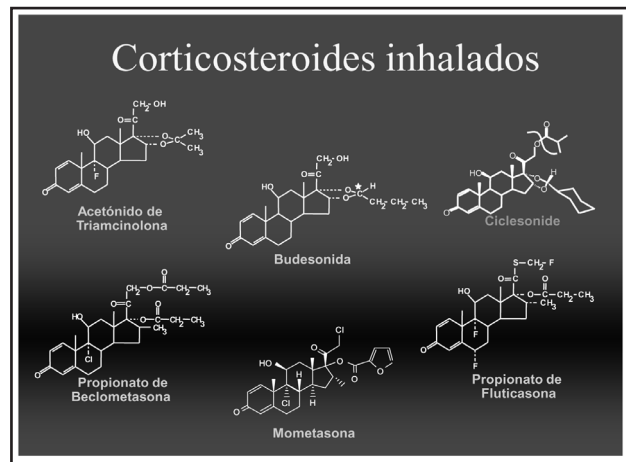


Figura N° 1. Glucocorticoides inhalados.

Recientemente se ha demostrado un efecto sinérgico de los glucocorticoides con los agentes beta-adrenérgicos, lo

cual se considera de gran importancia clínica (5). Las dosis recomendadas en niños con asma leve, moderada o severa persistente se encuentran en los Cuadros 1 y 2 (1,2) según los lineamientos de la iniciativa global del asma (GINA).

Cuadro 1
Dosis de GCI en niños

Medicamento	Dosis baja (µg/día)	Dosis media (µg/día)	Dosis alta(µg/día)
DBP	100-200	200-400	> 400
BUD	100-200	200-400	> 400
BUD neb	250	250-500	>500
CIC	80-160	160-320	>320
Mometasona	100-200	200-400	>400
Fluticasona	100-200	200-500	>500

Cuadro 2
Dosis de GCI en menores de 5 años

Droga	Dosis (µg/día)
DPB	100
BUD MDI	200
BUD nebulizada	500
Ciclesonide	80
Fluticasona	100
Mometasona	NS
Triamcinolona	NS

La Budesonida, a la dosis de 400 µg/día, induce una disminución significativa de la hiperreactividad bronquial, de la caída del VEF1 y de la relación VEF1/CVF en comparación con Nedocromil (16 mg/día) y placebo (6); también se ha observado que con Budesonida los pacientes tienen menos requerimientos de corticoides orales y de Salbutamol inhalado, con una reducción del 45% en las visitas a la emergencia y del 43% de hospitalizaciones.

La Budesonida nebulizada ha sido evaluada extensamente en estudios multicéntricos (7-9), en dosis de 0.25 mg/día; ha demostrado su efectividad en la mejoría de los síntomas, la función pulmonar y en la disminución de la utilización de medicamentos de rescate. Se ha observado que el tratamiento a largo plazo con dosis bajas de Budesonida una vez al día disminuye el riesgo de exacerbaciones severas y mejora el control del asma. (10). La Mometasona, en dosis de 400 µg/día, es tan efectiva como 200 µg dos veces al día y su potencia es similar a la de la Fluticasona (11).

El Ciclesonide en dosis de 40, 80 y 160 µg induce mejorías significativas en el VEF1 y en los síntomas de asma, así como reducción del requerimiento de Salbutamol de rescate en niños con asma persistente entre 4 y 11 años de edad. (12).

Efectos secundarios de los GCI

Al indicar GCI, el pediatra debe tener en cuenta el riesgo de inducir efectos indeseables (Figura 2) (13). Éstos se ob-

servan con mayor frecuencia en pacientes que reciben esteroides sistémicos por periodos prolongados y, en general, no se presentan con los esteroides de baja biodisponibilidad sistémica cuando son utilizados a las dosis recomendadas, bajo supervisión médica.

Efectos adversos potenciales de los corticosteroides inhalados

- Disfonía
- Candidiasis
- Supresión suprarrenal
- Efectos cutáneos
- Problemas oculares
- Osteoporosis
- Alteraciones en el crecimiento
- Inmunosupresión

Figura 2 Efectos adversos de los GCI

b. Modificadores de leucotrienos

Este grupo de fármacos incluye a los Antagonistas de Receptores de Leucotrienos tipo 1 (ARLTs), CysLTR1, y los inhibidores de la enzima 5- lipoxigenasa. En Venezuela, se cuenta con los ARLTs Montelukast, Zafirlukast y Pranlukast, los cuales constituyen medicamentos alternativos a los GCI para el tratamiento del asma leve persistente.

El Montelukast está aprobado a partir de los 6 meses de edad, el Zafirlukast desde los 12 años y el Pranlukast desde los 2 años. Estos medicamentos también pueden ser utilizados como tratamiento aditivo a los GCI en pacientes no controlados con dosis bajas o medianas de éstos (14).

Los ARLTs inducen una mejoría modesta de la función pulmonar y de otros parámetros de control del asma, y en general se considera que su eficacia es inferior a la de los GCI (15). Son efectivos a partir de los 6 meses de edad (16,17). Se ha observado que los niños con mayores niveles de inflamación eosinofílica de las vías aéreas y baja función pulmonar responden mejor a los GCI que a los ARLTs, mientras que los niños que no tienen esos marcadores responden a ambas terapias por igual (18,19).

Los ARLTs atenúan parcialmente la broncoconstricción inducida por el ejercicio (20). También han sido recomendados como tratamiento alternativo en pacientes cuya respuesta a los GCI es interferida por el tabaquismo, aunque es preferible estimular a estos pacientes hacia la cesación tabáquica (21). Los ARLTs reducen las exacerbaciones de asma inducidas por virus en niños de 2 a 5 años con asma intermitente (22,23). En general los ARLTs son seguros, bien tolerados y no se han demostrado efectos adversos significativos.

c.- β2 agonistas de acción prolongada (BAAP)

Salmeterol y Formoterol son agonistas β de acción bron-

codilatadora, cuya duración es de por lo menos 12 horas; se utilizan principalmente como terapia aditiva en niños mayores de dos años, cuyos síntomas se encuentran insuficientemente controlados con dosis medianas de GCI o como tratamiento preventivo en dosis única antes de realizar ejercicios vigorosos. De hecho, los BAAP son considerados como la terapia aditiva preferida a combinar con los GCI en pacientes mayores de 12 años y adultos.

En todos los lineamientos para el tratamiento del asma infantil se insiste en que la monoterapia con BAAP debe ser evitada, y que éstos solo deben ser utilizados en combinación con GCI (24). Los BAAP inducen una mejoría significativa de la función pulmonar (25), aunque no reducen la frecuencia de las exacerbaciones de asma (26). También son efectivos para bloquear la broncoconstricción inducida por el ejercicio durante varias horas (27).

Se ha sugerido que se obtienen mejores resultados terapéuticos cuando se administran productos que combinan en un solo dispositivo el GCI con el BAAP. Adicionalmente, se ha demostrado que el uso de la combinación budesonida/formoterol como tratamiento de mantenimiento y rescate reduce las exacerbaciones de asma en niños mayores de 4 años con asma moderada a severa (28), pero en general, en la actualidad no se recomienda el uso de BAAP para tratar las exacerbaciones de asma. El efecto de los BAAP y de los productos que combinan BAAP con GCI no ha sido estudiado en niños menores de 4 años.

d.- Teofilina

En décadas anteriores fue considerada la droga broncodilatadora de elección en el tratamiento del asma. Con el advenimiento del concepto de asma como enfermedad inflamatoria, su papel en el tratamiento preventivo ha sido reevaluado, y se considera que dosis bajas de teofilina de liberación prolongada (xantinas orales) tienen efecto anti-inflamatorio e inmunomodulador; por lo tanto, pueden ser una alternativa para el tratamiento de control del paciente con asma, en especial, si presenta síntomas nocturnos. Debido a sus múltiples efectos adversos (cefalea, náuseas, vómitos, déficit de atención, crisis convulsivas, etc), a sus numerosas interacciones farmacológicas que alteran sus concentraciones plasmáticas y a la necesidad de vigilar dichas concentraciones, actualmente su uso se ha reducido notablemente (29,30).

La teofilina es económica y en algunos países se emplea en niños cuyas familias no pueden costear los tratamientos con GCI, ARLTs o BAAP, por lo cual es necesario vigilar sus concentraciones plasmáticas, debido a su estrecho índice terapéutico y su variable metabolismo interindividual (31).

No se cuenta con pruebas suficientes para establecer conclusiones sobre la efectividad de las xantinas como tratamiento preventivo junto a los GCI; podrían tener alguna función como tratamiento agregado en el asma persistente severa, pero se debe evaluar la relación riesgo-beneficio comparada con otros fármacos más efectivos y menos tóxicos (32,33).

e.- Cromonas

Se han utilizado durante más de 30 años como estabilizadoras del mastocito en el tratamiento del asma. Su eficacia ha sido demostrada en adultos y se ha usado en niños a partir de los 2 años de edad. Su mecanismo de acción es anti-inflamatorio y se recomiendan en el asma inducida por el ejercicio y ante la exposición inevitable a alérgenos conocidos. Sus efectos adversos son leves (tos e irritación faríngea con las primeras dosis). Dada la seguridad de estos productos, se impulsó su uso a través de los años, incluso en el contexto de una escasa eficacia siendo menos efectivas que los GCI. Deben utilizarse con frecuencia (3 ó 4 veces al día), durante 4 a 6 semanas para lograr un efecto clínico máximo, lo cual dificulta el cumplimiento del tratamiento (31,34). En la actualidad no se recomienda el uso de cromoglicato de sodio como tratamiento de control de primera línea ni como terapia complementaria a los GCI. (34, 35, 37)

f. Corticosteroides sistémicos

Los glucocorticoides sistémicos (prednisona, prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, betametasona, deflazacort) son recomendados como agentes de primera línea solo en pacientes con asma de difícil control y en el tratamiento del asma aguda severa (1,2). Entre sus efectos beneficiosos están: mejoría de la función pulmonar y de la saturación de oxígeno, disminución del requerimiento de broncodilatadores inhalados, de la frecuencia de las recaídas y del número de días de hospitalización.

Metilprednisolona 1 mg/kg cada 6 horas induce la mejoría de los síntomas en niños a las 24 a 36 horas, con reducción en la cantidad de recaídas en 4 semanas de seguimiento post-hospitalización (38).

También se ha reportado que dosis únicas de Prednisona, 2 mg/kg, inducen disminución de hospitalizaciones subsecuentes, en especial en pacientes con enfermedad más severa. Se recomienda la dosis de 1 mg/kg/dosis cada 6 horas por 48 horas y luego 1 a 2 mg/kg/día en dosis divididas hasta que el flujo pico llegue al 70% del predictivo (2).

En pacientes hospitalizados con asma severa y buena tolerancia por vía oral, los glucocorticoides orales son tan efectivos como los endovenosos (40,41).

2.1 TERAPIA INICIAL

Para alcanzar y mantener un adecuado control en el paciente asmático, deben cumplirse los siguientes aspectos (42):

- Abordaje del control del asma
- Tratamiento para lograr el control del asma
- Monitoreo para mantener el control del asma

Los fármacos para el tratamiento del asma pediátrico son de dos tipos: controladores o de mantenimiento y aliviadores o de rescate. Los medicamentos de rescate se utilizan en crisis o reagudizaciones, actúan rápidamente mejorando la broncoconstricción y los síntomas acompañantes (sibilancias, tos y opresión torácica); son los fármacos indicados para el alivio rápido de los síntomas agudos (43). Los padres y cuida-

dores deben estar pendientes de la cantidad de medicación de rescate que el niño utiliza de manera de regular y de las dosis que necesitan para el mejor control de las crisis (44).

Para el tratamiento del paciente asmático se ha establecido el criterio de escalones de tratamiento, según el grado de afectación clínica y funcional. Una vez realizada la evaluación inicial del paciente, la evolución clínica y funcional y la respuesta al tratamiento serán los parámetros que posicionen al niño asmático en su escalón correspondiente, se iniciará el tratamiento en el escalón más apropiado para cada paciente; si no se alcanza un control rápido se subirá el escalón, y si se logra el control, se continuará en el mismo. Tras mantener un buen control durante un tiempo, se inicia el descenso escalonado (45). Independientemente del escalón de gravedad en que se encuentre el paciente, se utilizarán β_2 agonistas de acción corta (BAAC) como medicación de rescate (43,45).

Los anticolinérgicos son medicamentos de acción corta que también se utilizan en el tratamiento del asma. Son inhibidores de los receptores colinérgicos muscarínicos que reducen el tono de la vía aérea y se utilizan asociados a los BAAC en crisis agudas moderadas o severas, o como alternativas en los niños que no toleran los BAAC (45).

Escalón 1: El niño asmático será tratado según el estadio de su enfermedad. El primer nivel de control del asma es Leve Intermitente, en el cual los síntomas son intermitentes, no se presentan durante la noche y la función pulmonar se mantiene normal. En el momento actual, el fármaco de elección en esta etapa es el Salbutamol a demanda. En crisis recurrentes o graves, su empleo frecuente indica que el grado de control no es óptimo, por lo que se debe considerar asociar medicación controladora o de mantenimiento (43).

Escalón 2: Introducción de terapia controladora o de mantenimiento. En esta etapa los fármacos de elección son los GCI, independientemente de la gravedad del asma. La dosis inicial debe ser baja-media, al contrario de directrices previas, que indicaban inicio de tratamiento con dosis altas y reducción gradual posterior (43).

Si con dosis bajas de GCI los síntomas no se controlan, aun cuando la técnica utilizada sea óptima, se duplica la dosis inicial. También puede considerarse agregar un modificador de leucotrienos a la dosis baja de GCI (44).

Escalón 3: Añadir más fármacos controladores. En esta etapa, los BAAP son los fármacos de elección para agregar a los GCI. En el niño menor de 5 años se considerará el uso de antileucotrienos como segundo fármaco controlador, dado que la utilización de BAAP no está indicada en menores de 4 años (43).

Escalón 4: No existen ensayos comparativos en relación al fármaco que se debe añadir cuando no se logra el control del asma. Las posibilidades en este estadio son: incrementar los GCI, añadir antileucotrienos o teofilinas (43).

Escalón 5: Uso de otros fármacos controladores: Glucocorticoides Orales (GCO) y Omalizumab, que es un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea la IgE séri-

ca libre; su uso está recomendado a partir de los 12 años y se espera por su aprobación en mayores de 6 años. El Omalizumab tiene una clara indicación en el asma alérgica moderada a grave persistente, que no se controla con altas dosis de GCI (43).

2.2.- AJUSTE DEL TRATAMIENTO Y TERAPIA DE MANTENIMIENTO

El control del asma puede definirse como el grado en que los síntomas se alivian por la intervención y el grado en que se cumplen los objetivos de la terapia. El grado de control puede ser categorizado como bien controlado, parcialmente controlado o mal controlado (42).

Los cambios en el plan de intervención son dictados por el nivel de control evidenciado en el niño. El mismo enfoque progresivo que se utilizó en la evaluación inicial de la gravedad se utiliza en las visitas posteriores para evaluar si la terapia se debe disminuir o aumentar (42). Si el asma del niño ha sido bien controlada durante al menos 3 meses, se recomienda reducir o mantener igual el tratamiento.

Si el asma se clasifica como "parcialmente controlada", la terapia debe incrementarse un paso y programar una nueva visita en 2 a 6 semanas.

Si el asma está "mal controlada", la terapia debe incrementarse de 1 a 2 pasos y considerar un curso corto de GCO (42).

El monitoreo continuo es esencial para mantener el control y establecer el paso mínimo de tratamiento y la dosis terapéutica más baja, a fin de minimizar los costos y maximizar la seguridad del paciente (45). Los pacientes deben ser valorados cada mes después de la primera evaluación y luego ser citados cada 3 meses. Luego de una exacerbación, el seguimiento debe ser cada 15 días a 1 mes (43).

2.3.- TRATAMIENTO CONTROLADOR DEL ASMA. TERAPIA ESCALONADA

a.- Pacientes de 0 a 5 años

Una vez que el paciente ha sido estratificado en controlado o no controlado (GINA, 2009), lo cual se dificulta en este grupo etario debido a las limitaciones para realizar espirometría y otras pruebas de funcionalismo pulmonar, por lo que el diagnóstico es fundamentalmente clínico, el tratamiento controlador de mantenimiento inicial consiste en el manejo de los factores ambientales y alimentarios relacionados con la aparición de los síntomas, seguido de GCI a la dosis más baja capaz de mantener al paciente asintomático (Figura 3).

En aquel paciente en el que con dosis bajas de GCI no se logre el control de los síntomas se incrementará la dosis del mismo, tratando de no exceder la dosis alta por día de estos fármacos, pudiendo sumar al tratamiento ARLTs para minimizar los efectos adversos asociados a los GCI. En pacientes que no logran control de síntomas con GCI a dosis medias o altas más ARLTs, es posible administrar combinaciones como fluticasona+salmeterol o budesonida+formoterol, en dosis de una a dos inhalaciones dos veces al día (46,47).



Figura 3

Fuente: National Heart Lung and Blood Institute. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO Workshop Report. Bethesda: National Institute of Health. National Heart, Lung and Blood Institute publication No. 02-3659; 2006.

Como terapia de rescate se utilizarán BAAC por vía inhalada (inhaladores de dosis medida con espaciador y máscara o por vía nebulizada) más glucocorticoides sistémicos por vía oral o parenteral.

b.- Pacientes de 5 a 11 años

En este grupo etario se dispone de las pruebas de función pulmonar que permiten “estratificar” al paciente en un nivel de control, siguiendo los valores de Volumen Espiratorio Forzado del primer segundo (VEF1) y el Flujo Espiratorio Pico (FEP) sumado a los aspectos clínicos (Figura 4). Al igual que con el grupo etario anterior, se considera “exacerbación” la necesidad de BAAC y GC sistémicos. Igualmente, la terapia controladora medicamentosa debe acompañarse siempre de la educación al paciente y sus familiares sobre las medidas ambientales y alimentarias que deben seguirse para optimizar el control. El paciente que se considere “controlado” debe mantenerse en ese nivel con el menor número de medicamentos posibles y a las dosis más bajas. Se inicia el esquema de tratamiento con GCI a dosis bajas que constituyen la “terapia controladora de elección” y, según se requiera, se incrementarán a dosis medias o altas por pasos, así como se irán asociando medicamentos controladores (ARLTs, BAAP, teofilinas de liberación prolongada, GCO a bajas dosis, Omalizumab, etc.).

Una vez alcanzado el control y según la evolución clínica y funcional, se intentará reducir paso a paso el uso de medicamentos hasta tratar de llevar al paciente al escalón de “controlado” y mantenerlo en este, con la menor cantidad de medicación posible y a dosis bajas.

Dispositivos para el tratamiento por vía inhalatoria en los niños

La vía inhalatoria es la vía de elección para el tratamiento del asma infantil. El método de inhalación varía según el grupo etario. En general, se prefieren los inhalado-

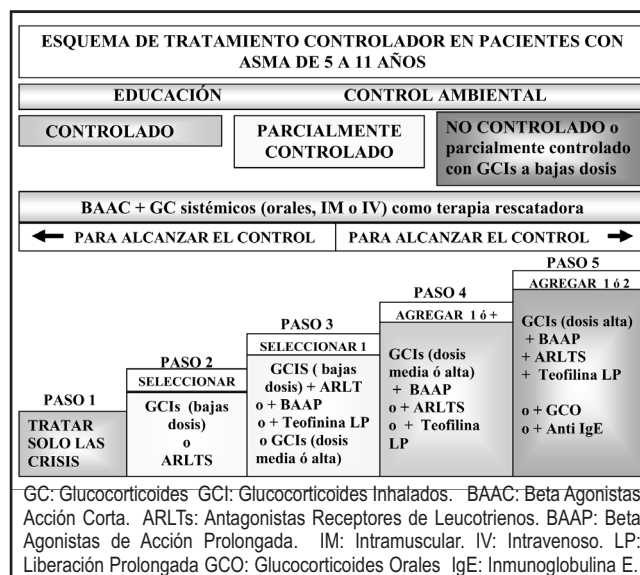


Figura 4

Fuente: National Heart Lung and Blood Institute. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO Workshop Report. Bethesda: National Institute of Health. National Heart, Lung and Blood Institute publication No. 02-3659; 2006.

res de dosis medida con espaciador a los nebulizadores, por ser los primeros más convenientes, tener una deposición pulmonar más efectiva, menor riesgo de efectos adversos y menor costo.

En Cuadro 3 se presentan los métodos inhalatorios sugeridos de acuerdo a la edad del paciente.

Cuadro 3
Elección del dispositivo para inhalación para los niños asmáticos

Grupo etario	Dispositivo de elección	Dispositivo alternativo
< 4 años	Inhalador de dosis medida presurizado más espaciador con máscara	Nebulizador con máscara
4-6 años	Inhalador de dosis medida presurizado más espaciador con pieza bucal	Nebulizador con pieza bucal
>6 años	Inhalador de polvo seco o inhalador de dosis medida presurizado con espaciador y pieza bucal	Nebulizador con pieza bucal

Fuente: National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP). Expert panel report III. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: National, heart, lung and blood Institute. 2007

REFERENCIAS

- 1.- National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP). Expert panel report III. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: National Heart, Lung and Blood Institute, 2007.

- 2.- National Heart Lung and Blood Institute. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO Workshop Report. Bethesda: National Institute of Health. National Heart, Lung and Blood Institute publication No. 02-3659; 2006.
- 3.- Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1720-1745.
- 4.- Nocker RE, Weller FR, Out TA, de Riemer MJ, Jansen HM, van der Zee JS. A double-blind study on the effect of inhaled corticosteroids on plasma protein exudation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1499-1505.
- 5.- Adcock IM, Stevens DA, Barnes PJ. Interactions between steroids and β_2 -agonists. *Eur Respir J* 1996; 9:160-168
- 6.- Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000; 343:1054-1063.
- 7.- Shapiro G, Mendelson L, Kraemer MJ, Cruz-Rivera M, Walton-Bowen K, Smith JA. Efficacy and safety of budesonide inhalation suspension (Pulmicort Respules) in young children with inhaled steroid-dependent, persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102:789-796.
- 8.- Kemp JP, Skoner DP, Szeffler SJ, Szeffler SJ, Walton-Bowen K, Cruz-Rivera M, Smith JA. Once-daily Budesonide inhalation suspension for the treatment of persistent asthma in infants and young children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83:231-239.
- 9.- Baker JW, Mellon M, Wald J, Welch M, Cruz-Rivera M, Walton-Bowen K. A multiple-dosing, placebo-controlled study of budesonide inhalation suspension given once or twice daily for treatment of persistent asthma in young children and infants. *Pediatrics* 1999; 103:414-421.
- 10.- Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohisson SV, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomized, double-blind trial. *Lancet* 2003; 361:1071.
- 11.- O' Connor B, Bonnaud G, Haahtela T. Dose-ranging study of mometasone furoate dry powder inhaler in the treatment of moderate persistent asthma using fluticasone propionate as an active comparator. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86: 397-404.
- 12.- Gelfand E W, Georgitis J W, Noonan M, Ruff M E. Ciclesonide once a day in children: Efficacy and safety in asthma. *J Pediatr* 2006; 148: 377-383.
- 13.- Barnes P J, Pedersen S, Busse WW. Efficacy and safety of Inhaled Corticosteroids: new developments. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(Suppl):S1-53.
- 14.- Simons FE, Villa JR, Lee BW, Teper AM, Lyttle B, Aristizabal G et al. Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma: a randomized, double-blind, controlled study. *J Pediatr* 2001; 138: 694-698
- 15.- Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Vermeulen JH, Le Souef P, Santaniello N et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 2001; 108: E48
- 16.- Straub DA, Moeller A, Minocchieri S, Hamacher J, Sennhauser FH, Hall GL et al. The effect of montelukast on lung function and exhaled nitric oxide in infants with early childhood asthma. *Eur Respir J* 2005; 25: 289-294
- 17.- Van Adelsberg J, Moy J, Wei LX, Tozzi CA, Knorr B, Reiss TF. Safety, tolerability, and exploratory efficacy of montelukast in 6- to 24-month-old patients with asthma. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 971-979.
- 18.- Szeffler SJ, Philips BR, Martinez FD, Chinchilli VM, Lemanske RF, Strunk RC et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 233-242.
- 19.- Zeiger RS, Szeffler SJ, Philips BR, Schatz M, Martinez FD, Chinchilli VM, et al. Childhood asthma research and education network of the National Heart, Lung and Blood Institute. Response profiles to fluticasone and montelukast in mild-to-moderate persistent childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 45-52.
- 20.- Mastalerz L, Gawlewicz-Kronska A, Nizankowska E, Cricel A, Szczeklik A. Protection against exercise-induced bronchoconstriction by montelukast in aspirin-sensitive and aspirin-tolerant patients with asthma. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 1300-1305.
- 21.- Chalmers GW, MacLeod KJ, Little SA, Thomson LJ, McSharry EP, Thomson NC. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax* 2002; 57: 226-230
- 22.- Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, Johnston SL, Gilles L, Menten J et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-years old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 315-322
- 23.- Bisgaard H. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 379-383
- 24.- 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: 15-26
- 25.- Bisgaard H. Long-acting beta (2) agonists in management of childhood asthma: a critical review of the literature. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29: 221-234
- 26.- Bisgaard H. Effect of long-acting beta 2 agonists on exacerbation rates of asthma in children. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36: 391-398
- 27.- Simons FE, Gerstner TV, Cheang MS. Tolerance to the bronchoprotective effect of salmeterol in adolescents with exercise-induced asthma using concurrent inhaled glucocorticoid treatment. *Pediatrics* 1997; 99: 655-659.
- 28.- Bisgaard H, Leroux P, Bjamer D, Dymek A, Vermeulen JH, Hultquist C. Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma. *Chest* 2006; 130: 1733-43
- 29.- Fireman Philip. Atlas de Alergia e Inmunología Clínica. 3a ed. Madrid. España. 2007. p 108.
- 30.- Capriles A, Urdaneta R, Rodríguez MC, Perdomo D, Villarreal MA. Tratamiento Farmacológico del Asma. *Arch Ven Puer Ped.* 2003;(Supl1):S24-32.
- 31.- Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Götz M. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a Practical Consensus report. *Allergy.* 2008; 63: 5-34.

32. Seddon P, Bara A, Ducharme FM, Lasserson TJ. Xantinas orales como tratamiento de mantenimiento para el Asma en niños. (Revisión Cochrane traducida). En: La biblioteca Cochrane Plus, 2008. N.4. Oxford: Update Software LTD. Disponible en: <http://www.update-software.com>. Consultado: 15 de mayo, 2010
33. Global Strategy for the Diagnosis and Management of Asthma in Children 5 years and younger. Executive Committe. 2008. p. 1-28.
34. Fireman P. Atlas de Alergia e Inmunología clínica. 3a ed. madrid. España. 2007. p 108.
35. Castillo Laita JA, Fernández B, Escribano M., Fernández BM, García de la RS, García LM. et al. Consenso sobre tratamiento del Asma en pediatría. An Pediatr (Barc). 2007; 67: 253-273.
36. Van der Wooden T, Tasche MJA, Bernsen RMO, Uijen JH, de Jongste JC, Ducharme FM. Tratamiento con Cromoglicato de Sodio inhalado para el asma en los niños (Revisión Cochrane traducida) En: La Biblioteca Cochrane Plus, N° 3, 2008. Oxford. Disponible en <http://www.update-software.com>. Consultado: 15 de mayo, 2010
37. Sanz Ortega, J. Sibilancias y Asma en el niño menor de 3 años. Allergol Inmuno pathol 2008; 36 (suppl 1): 42-47.
38. Younger RE, Gerber PS, Herrod HG, Cohen RM, Crawford LV. Intravenous methylprednisolone efficacy in status asthmaticus of childhood, Pediatrics 1987; 80:225-230.
39. Langton Hewer S, Hobbs J, Reid F, Lenney W. Prednisolone in acute childhood asthma: clinical responses to three dosages 1998. Respir Med 92: 541-546.
40. Becker JM, Arora A, Scarfone RJ, Spector ND, Fontana-Penn ME, Gracely E et al. Oral versus intravenous corticosteroids in children hospitalized with asthma, J Allergy Clin Immunol. 1999.103:586-590.
41. Ratto D, Alfaro C, Sipse J, Glovsky MM, Sharma OP. Are intravenous corticosteroids required in status asthmaticus. JAMA 1998; 260:527-529.
42. Global Initiative for Asthma. 2006. Guía de bolsillo para el manejo y prevención del asma.
43. Organización Médica Colegial de España. Atención primaria de calidad. Guía de buena práctica clínica en asma infantil. Ministerio de Sanidad y Consumo, Junio 2007
44. Global Strategy for the Diagnosis and Management of Asthma in Children 5 years and younger. Executive Committe. 2009. p. 1-28.
45. Tippets B, Guilbert TW. Managing Asthma in Children, Part 2: Achieving and Maintaining Control. Consultant for pediatricians. 2009;8: 221-227
46. Sawicki G, Haver K. Chronic asthma in children younger than 12 years: Controller medications. UpToDate. 2009.
47. National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP). Expert panel report III. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: National, heart, lung and blood Institute. 2007.