

# Fármacos a disposición del pediatra de Atención Primaria para el tratamiento del asma infantil

M. Praena Crespo<sup>a</sup>, A. Jiménez Cortés<sup>b</sup>  
Grupo de Vías Respiratorias de la AEPap (GVR-AEPap)  
Pediatras.

<sup>a</sup>CS Candelaria, Profesor Asociado de Pediatría, Facultad de Medicina.  
Universidad de Sevilla.

<sup>b</sup>CS Montequinto.  
Sevilla.

---

Rev Pediatr Aten Primaria. 2005;7 Supl 2:S49-77  
Manuel Praena Crespo, mpcrespo@supercable.es

## Resumen

*El pediatra de Atención Primaria dispone para el manejo del asma de un arsenal terapéutico mayor que el de hace varios años, con un "manual de instrucciones" como son las guías de tratamiento publicadas recientemente. Hay dos grupos terapéuticos: los que se emplean para alivio de síntomas y los que controlan la inflamación, base de la enfermedad.*

*Entre los medicamentos utilizados en el tratamiento de la crisis o exacerbación del asma, son piezas indiscutibles los beta2-agonistas de acción rápida, el oxígeno y los corticoides orales, y estando aún en discusión la utilidad de anticolinérgicos y corticoides inhalados.*

*Los medicamentos de control más importantes son los corticoides inhalados como piedra angular, los beta2-agonistas de acción prolongada, que se deben emplear asociados a corticoides inhalados, y los antagonistas de los antileucotrienos, que pueden emplearse solos o en asociación con los demás. Las cromonas, que se preconizaban hace años para los grados más leves de asma, en los últimos años están en declive.*

*La posibilidad de elegir diferentes fármacos y combinaciones de ellos es una encrucijada para la que disponemos de la ayuda de las guías de asma publicadas por diversos organismos internacionales y nacionales de varios países, algunas de ellas con una metodología de medicina basada en la evidencia.*

**Palabras clave:** Asma, Tratamiento

## Abstract

*Primary Care paediatrician has, in order to manage asthma, much more possibilities than any years ago, following the recommendations of the clinical practice guidelines recently published. There are two main therapeutic groups: those medicaments that relief symptoms and those which control the inflammation, a basal component of this disease.*

*Among the reliever ones, short acting beta2-agonists, oxygen and oral steroids are essential medicaments. There are controversies about the utility of anticholinergics and inhaled steroids.*

*In the controller group the main roll is for inhaled steroids, long acting beta2-agonists which have to be used in association with inhaled steroids, and leukotriene receptor antagonists which may be employed alone or in combination with the other. Cromones used ye-ars ago in slight asthma are lately in decline.*

*Primary Care paediatrician has to choose among these different medicaments and their combinations. In this way, the clinical practice guidelines published by several international and national organisms of various countries, some of them elaborated following evidence based medicine criteria, help us and our patients.*

**Key words:** Asthma, Treatment.

## Introducción

El tratamiento farmacológico del asma está fundamentado en dos tipos de medicamentos: los que se emplean para aliviar los síntomas y exacerbaciones de la enfermedad y los controladores que actúan previniendo la aparición de nuevos síntomas.

En la actualidad, el asma está caracterizada como una enfermedad crónica inflamatoria de la vía aérea. El control de la inflamación es motivo de preocupación, puesto que se han descrito procesos de remodelado de la mucosa bronquial desde edades muy tempranas. Se ha lanzado la hipótesis de que su reconocimiento temprano junto con una intervención efectiva podría alterar la historia natural del asma persistente<sup>1,2</sup>.

Los corticoides inhalados, considerados como los fármacos antiinflamatorios más potentes, sobresalen como piedra angular para el manejo del asma. Sus principios de utilización datan de fi-

nales de los 70 en adultos y de mediados de los 80 en niños. A mediados de los 90 se introdujeron nuevos tipos de medicamentos: los agonista beta-2 adrenérgicos de acción prolongada (salmeterol y formoterol) y los modificadores de los leucotrienos<sup>3</sup>. Montelukast ha sobresalido como tratamiento de control de primera línea en el control a largo plazo con un buen perfil de seguridad hasta en niños de 6 meses de edad<sup>4</sup>. En los últimos años se han producido cambios en el empleo del arsenal terapéutico existente: las cromonas han quedado restringidas en el manejo del asma y ha surgido un gran interés en la formulación de combinaciones de fármacos en un solo dispositivo, tales como corticoides inhalados y agonistas beta-2 adrenérgicos de acción prolongada, por su efecto aditivo y su potencial para reducir el riesgo de exacerbaciones.

Recientemente se están investigando otras alternativas en el campo de los

fármacos controladores del asma, pero la incorporación de nuevos fármacos que sean verdaderamente relevantes es de escasa entidad. Los anticuerpos monoclonales tipo IgG<sub>1</sub> dirigidos contra la IgE (omalizumab) no están disponibles aún en muchos países y su empleo está limitado a asma grave de difícil control<sup>5,6</sup>. Otros fármacos, como los inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa tipo 4<sup>7</sup>, están aún en desarrollo y no son de uso clínico.

### **Medicamentos básicos en el tratamiento de la crisis de asma**

Los medicamentos que, desde el punto de vista del pediatra de Atención Primaria, constituyen en la actualidad la base del tratamiento farmacológico de la crisis de asma en el niño<sup>2</sup> son: el oxígeno, los beta-2 agonistas de acción rápida y los corticoides sistémicos. Existen otros, como los anticolinérgicos o los corticoides inhalados, que tienen un papel limitado o discutido. Finalmente, hay fármacos que están claramente contraindicados, como mucolíticos, antitusígenos o ansiolíticos, y otros que no tienen un papel bien definido en la crisis de asma por el momento, como los beta-2 agonistas de acción prolongada.

Las dosis recomendadas en la actualidad para los medicamentos útiles en la

crisis de asma en el niño o adolescente se indican en la Tabla I.

### **Oxígeno**

Aunque no hemos encontrado ensayos aleatorizados y controlados sobre el tratamiento con oxígeno en la crisis de asma, probablemente no se realicen por motivos éticos; está bien establecido en las guías de práctica clínica más utilizadas<sup>1,2,8</sup> que las crisis de asma moderadas y graves cursan con frecuencia con hipoxemia, debiéndose en consecuencia utilizar este gas en su tratamiento. Se recomienda su utilización cuando, tras la administración del tratamiento broncodilatador, la saturación de oxígeno sea inferior al 92% de forma persistente<sup>8</sup>. En caso de no contar con un pulsioxímetro, se administrará oxígeno en todas las crisis que se hayan clasificado como moderadas o graves.

Si estuviera indicado, este medicamento se debe administrar lo más precozmente posible, con gafas nasales o mascarilla facial y al flujo necesario para mantener la saturación de oxígeno en el rango de la normalidad, por encima del 92%<sup>1,2</sup>.

Su administración se debe realizar de forma continua mientras la situación clínica del niño así lo requiera, y simultáneamente al resto del tratamiento.

**Tabla I. Fármacos utilizados en la crisis de asma**

Fármaco	Forma de administración y presentación	Dosis
Salbutamol	MDI con cámara (0,1 mg/puls.)	3 a 10 puls. (según gravedad) cada 15-20 min, 1 hora
	Nebulización intermitente (sol. nebulización: 5 mg/ml)	0,15 mg/kg/dosis (0,03 ml/kg/dosis). (mínimo 0,25 ml; máximo 1 ml) Diluir en 2-3 ml de SSF
	DPI (sistema Novolizer®)	3 a 6 puls cada 15-20 min, 1 hora
	Nebulización continua (sol. nebulización: 5 mg/ml)	0,1-0,4 mg/kg/hora (infusión continua en el depósito del sistema de nebulización)
	Inyectable (0,5 mg/ml)	Subcutáneo: 0,01-0,04 mg/kg/dosis cada 15-20 min, máximo 3 dosis IV: 5-10 mcg/kg en 15-20 min, máximo 3 dosis Perfusión: 0,1-0,2 mcg/kg/min. Subir de 0,2 en 0,2 mcg/kg cada 15-20 min (máximo 4-12 mcg/kg/min)
Terbutalina	MDI actualmente no disponible	
	DPI (sistema Turbuhaler®, 0,5 mg/puls.)	Crisis leve: 1-2 inh. Crisis moderada: 2-4 inh.
Prednisona Prednisolona	Oral IM, IV	Dosis inicial: 0,5-2 mg/kg, según gravedad (máximo 60 mg) Después: 0,5-2 mg/kg/día en 1-2 dosis, 3-7 días (máximo 60 mg/día)
Bromuro Ipratropio	Sol. nebulización: (125 y 250 mcg/ml, vial de 2 ml)	250-500 mcg cada 15-20 min, 1 hora sólo en crisis graves y nebulizado junto al salbutamol
	MDI (20 mcg/puls)	4-10 puls. cada 15-20 min, 1 hora
Adrenalina	Subcutánea (1:1.000. 1 mg/ml)	0,01 mg/kg/dosis (máximo 0,4 ml) cada 15-20 min (máximo 3 dosis)
Oxígeno	Mascarilla facial o gafas nasales	FiO <sub>2</sub> : 100%. Flujo de 6-8 L/min

IM: intramuscular. Inh: inhalación. IV: intravenosa. Puls: pulsación. Sol: solución. SSF: suero salino fisiológico

## **Beta-2 agonistas de acción rápida**

Constituyen la base para el tratamiento de la crisis de asma en el niño, son los broncodilatadores de elección<sup>8</sup>. Los beta-2 agonistas de acción rápida se deben administrar por vía inhalada<sup>2</sup> por presentar una mayor rapidez de acción con menores efectos secundarios. Por tanto la vía oral debería abandonarse. Los dispositivos MDI se administrarán siempre con una cámara espaciadora adaptada a la edad del niño.

Una revisión sistemática Cochrane demuestra que el uso del beta-2 agonista de acción rápida con cámara espaciadora es, al menos, tan eficaz como administrado mediante nebulización<sup>9</sup> en términos de respuesta clínica y tiempo de recuperación. Asimismo, indica que la administración con cámara espaciadora puede tener algunas ventajas en comparación con la nebulización en niños con crisis de asma. Se ha descrito que esta última forma de administración puede producir una mayor hipoxia y una mayor frecuencia cardiaca en estos pacientes. La nebulización intermitente de beta-2 agonistas de acción rápida debe reservarse para aquellas situaciones en las que la inhalación con cámara espaciadora no sea posible y se debe realizar siempre con oxígeno, no con aire comprimido.

Al alta del centro de salud, tras haber estabilizado al niño, el pediatra debe recomendar el uso de beta-2 agonistas de acción rápida en el domicilio "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 eficaz como la administración pausada (según horario)<sup>2,10</sup>.

En crisis de asma graves se puede utilizar la nebulización continua de beta-2 agonistas de acción rápida, que podría en esos casos ser más eficaz que la nebulización intermitente, según una revisión sistemática<sup>11</sup>, aunque ésta presenta la limitación de haber identificado únicamente un estudio que analizó el uso de nebulización continua de beta-2 agonistas de acción rápida en niños, y, debido a la pequeña cantidad de participantes incluidos en este estudio, se debería tener cautela al extrapolar los resultados de esta revisión a niños, especialmente a aquellos de menor edad.

En caso de crisis de asma grave, sí se recomienda utilizar el tratamiento con nebulización continua de beta-2 agonistas de acción rápida en niños durante su traslado desde el centro de salud al hospital. No hay ninguna prueba que apoye el uso de beta-2 agonistas IV en pacientes con crisis de asma grave. Es-

tos fármacos deben ser administrados por vía inhalatoria<sup>12</sup>.

En el mercado español existen dos principios activos: el salbutamol y la terbutalina. Las dosis recomendadas dependen de la gravedad de la crisis de asma y de la respuesta a las dosis iniciales, y no están en función de la edad o del peso del paciente (Tabla I).

### **Corticoides sistémicos**

El otro pilar básico para el tratamiento de la crisis de asma en el niño son los corticoides sistémicos, generalmente administrados por vía oral. Están indicados en todas las crisis moderadas y graves. También están indicados en el tratamiento de las crisis leves si con la dosis inicial de beta-2 agonista de acción rápida no se consigue una mejoría mantenida o en caso de que las crisis previas hayan precisado el uso de un corticoide por vía sistémica<sup>2</sup>.

Se ha publicado una revisión Cochrane<sup>13</sup> que indica que el tratamiento con corticoides sistémicos reduce considerablemente la necesidad de ingreso hospitalario, sobre todo si se administran en la primera hora tras el inicio de la crisis, con un número necesario a tratar (NNT) de 8. Hallaron que este tratamiento con corticoides orales fue especialmente eficaz en niños. No encontraron efectos

secundarios significativamente diferentes entre los tratamientos con corticoides y placebo<sup>13</sup>.

Para la administración de corticoides se debe considerar como de elección la vía oral, siempre que el paciente esté consciente y tolere bien la medicación por esta vía, pues se ha demostrado que los corticoides orales son tan efectivos como por vía parenteral. Se utilizará preferentemente esa forma de administración por ser la menos agresiva para el niño<sup>2,14,15</sup>.

Un ensayo ha demostrado que en las crisis leves y moderadas resulta igual de efectiva la administración de prednisona a dosis de 0,5, 1 ó 2 mg/kg/día<sup>16</sup>. Por lo tanto, en estas situaciones se escogerá la menor de estas dosis. En este estudio administraban una sola dosis diaria. En las crisis graves, sin embargo, parece ser más efectiva la administración de 2 mg/kg/día de prednisolona.

Hemos encontrado otra revisión sistemática<sup>15</sup> que concluye que un ciclo corto, de 7 a 10 días, de corticoides por vía oral tras el tratamiento de una crisis de asma reduce significativamente el número de recidivas y de consultas al médico con un NNT de 13, y disminuye la utilización de beta-2 agonistas sin un aumento aparente de efectos colaterales.

Varios estudios no han encontrado diferencias entre la utilización de los di-

versos corticoides en términos de eficacia. Por ejemplo, entre prednisolona y deflazacort<sup>17</sup> o entre prednisona y dexametasona<sup>18</sup>.

Tras el tratamiento de la crisis de asma con un ciclo corto de corticoides por vía oral, existen pruebas de que no hay que realizar una pauta escalonada de supresión de los mismos, ya que no existe riesgo de alteración suprarrenal<sup>2,8,19</sup>. Finalmente, hay un estudio<sup>20</sup> que indica que la administración de repetidos ciclos cortos de corticoides orales (al menos 3 ciclos en el último año) no se asocia con alteraciones del metabolismo óseo, de la densidad mineral ósea o de la función adrenal.

### **Medicamentos actualmente con un papel limitado o discutido en el tratamiento de la crisis de asma**

---

#### **Anticolinérgicos inhalados**

Hay pruebas sobre la seguridad y eficacia del bromuro de ipratropio asociado a un beta-2 agonista de acción rápida como tratamiento inicial de la crisis grave de asma en el niño<sup>21</sup>. Se ha demostrado que dosis altas (250 mcg) y repetidas (cada 20 ó 30 minutos) de este anticolinérgico asociado a un beta-2 agonista de acción rápida (ambos nebulizados simultáneamente) y a un corti-

coide sistémico mejoran la función pulmonar y disminuyen la probabilidad de ingreso hospitalario en las crisis graves de asma. Su beneficio es más evidente en los pacientes más graves. La frecuencia de las dosis debería reducirse a medida que el niño mejora clínicamente<sup>8</sup>. No hay pruebas concluyentes de la utilidad de esta estrategia en niños con crisis moderadas o leves<sup>21</sup>. Asimismo, hay que señalar que aunque la administración de una dosis aislada de bromuro de ipratropio produce una ligera mejoría en la función pulmonar, no disminuye la tasa de ingresos hospitalarios<sup>22</sup>. La eficacia de este fármaco para disminuir el número de ingresos hospitalarios se ha observado cuando se administran dosis repetidas y asociado a un beta-2 agonista de acción rápida<sup>21</sup>.

En resumen, se puede afirmar que el bromuro de ipratropio se debe usar como coadyuvante del beta-2 agonista de acción rápida sólo 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 agonista de acción rápida ni al corticoide por vía sistémica.

#### **Corticoides inhalados**

En el tratamiento de la crisis de asma infantil estos fármacos no tienen aún un

papel bien definido. Hay ensayos que indican su utilidad a dosis elevadas en esta situación clínica<sup>23</sup>. Sin embargo, una revisión sistemática<sup>24</sup> concluye que, aunque los corticoides inhalados redujeron la tasa de ingresos hospitalarios, no hay pruebas suficientes de que produzcan cambios clínicamente importantes de la función pulmonar o de las puntuaciones en las escalas de valoración clínica cuando se usan en la crisis de asma en el servicio de urgencias. Asimismo, no hay pruebas suficientes de que los corticoides inhalados solos sean tan efectivos como los esteroides sistémicos.

Tampoco hay pruebas suficientes sobre si es útil realizar un ciclo corto con corticoides inhalados tras el tratamiento inicial de la crisis de asma en el servicio de Urgencias<sup>25</sup>. Esta otra revisión sistemática indica que hay ciertas pruebas de que un ciclo corto de corticoides inhalados a altas dosis tras el tratamiento inicial en el servicio de Urgencias de una crisis de asma leve pueda ser tan útil como un ciclo corto de corticoides orales, pero sugieren que existe una posibilidad significativa de error tipo II. Indican además que no hay ninguna prueba que apoye esta práctica para el tratamiento de las crisis moderadas o graves.

No está clara la utilidad de tratar la crisis de asma con un corticoide inhalado

asociado al corticoide sistémico<sup>24</sup>, o si es eficaz asociarlos en un ciclo corto tras el alta del servicio de Urgencias<sup>25</sup>. Excepcionalmente, en caso de intolerancia o rechazo del corticoide por vía oral, se podrían utilizar dosis muy elevadas de un corticoide inhalado (por ejemplo, 2,4 mg de budesonida/día, dividida en 4 dosis) para tratar una crisis de asma<sup>2</sup> siempre y cuando ésta no sea grave<sup>26</sup>, pues este último ensayo sí ha demostrado que en las crisis graves de asma es más útil utilizar un corticoide por vía oral que uno por vía inhalada.

La estrategia de doblar la dosis del corticoide inhalado que previamente se venía administrando como tratamiento de fondo no ha demostrado su eficacia en prevenir las recaídas o en disminuir la frecuencia o duración del uso del beta-2 agonista inhalado<sup>27</sup>. Por tanto, se recomienda mantener la dosis previa del corticoide inhalado que tuviera el paciente como tratamiento de base, alterándola sólo en aquellos casos que sea necesaria una modificación del mismo.

En vista de estos interrogantes, y hasta que haya mejores pruebas disponibles, se debe continuar recomendando de forma general para el tratamiento de las crisis de asma que por su gravedad lo precisen corticoides por vía sisté-



mica (generalmente oral) tanto en el servicio de Urgencias<sup>13</sup> como en un ciclo corto tras el alta del mismo<sup>15</sup>.

### **Adrenalina**

Habitualmente en Atención Primaria, y como tratamiento de una crisis de asma, la adrenalina se utilizará sólo en el contexto de una reacción anafiláctica<sup>2</sup> o ante la presencia o inminencia de una parada cardiorrespiratoria.

### **Medicamentos contraindicados o sin un papel definido en el tratamiento de la crisis de asma**

---

#### **Metil-xantinas**

En pediatría de Atención Primaria, y como tratamiento de la crisis de asma, las metil-xantinas no juegan ningún papel según las recomendaciones actuales. Sólo deberían utilizarse en caso de crisis muy graves y en un contexto hospitalario, dada su alta probabilidad de efectos secundarios<sup>1,2,28</sup>.

#### **Beta-2 agonistas de acción prolongada**

No hemos encontrado ningún meta-análisis sobre la utilización de beta-2 agonistas de acción prolongada en la crisis de asma en el niño. Es conocido que el salmeterol actúa más lentamente

que el formoterol. Hemos hallado un ensayo aleatorizado reciente, con una muestra pequeña, que indica que el formoterol (12 mcg) presentó un inicio de acción y una potencia similares a las del salbutamol (200 mcg) cuando se administraron a través de Turbuhaler® a niños con crisis asmáticas exclusivamente leves<sup>29</sup>. Este ensayo fue patrocinado por el fabricante del producto. Otro ensayo muestra que en crisis graves su eficacia es equivalente a la del salbutamol sin aumento de efectos colaterales<sup>30</sup>.

Pese a todo esto, y hasta que no existan pruebas más concluyentes sobre su utilidad, los broncodilatadores de elección en la crisis de asma infantil siguen siendo por su coste-efectividad los beta-2 agonistas de acción rápida<sup>2</sup>.

#### **Antibióticos**

Los antibióticos no deben utilizarse como rutina en el tratamiento de la crisis de asma del niño o del adolescente<sup>8</sup>, a no ser que se sospeche una sobreinfección bacteriana<sup>2</sup>.

#### **Mucolíticos, antihistamínicos y antitusígenos**

Estos fármacos no tienen ninguna utilidad en la crisis de asma infantil y por tanto están contraindicados en dicha situación clínica<sup>2</sup>.

## Medicamentos para el tratamiento de fondo

Los medicamentos actualmente admitidos en todas las guías para su uso en el tratamiento de fondo del asma son los siguientes<sup>1,2,8</sup>:

- Corticoides inhalados.
- Corticoides sistémicos.
- Beta-2 agonistas inhalados de acción prolongada.
- Modificadores de los leucotrienos.
- Cromonas (cromoglicato y nedocromil).
- Teofilinas de liberación sostenida.

Los fármacos disponibles para el tratamiento de fondo del asma no se pueden emplear en todas las edades, bien porque su uso no ha sido aprobado en los niños más pequeños por falta de ensayos clínicos en esas edades o bien porque su forma de administración no es posible en lactantes<sup>31</sup>, por lo que conviene hacer una distinción en la estrategia de tratamiento, como ya veremos más adelante, para cada uno de los grupos de edad.

## Corticoides inhalados

### *Eficacia*

Los corticoides inhalados disponibles en España son, por orden de aparición, beclometasona, budesonida y fluticaso-

na, y aunque todos han demostrado su utilidad, el perfil de seguridad ha influido en que solamente se empleen budesonida y fluticasona para el control del asma en niños. Estos corticoides han mostrado una mejoría en la función pulmonar y de los síntomas, con una disminución en el empleo de broncodilatadores de acción rápida y del número de exacerbaciones, una menor utilización de corticoides orales y menor tasa de abandonos del tratamiento cuando se comparan con placebo<sup>32-35</sup>. Esto se ha comprobado en niños de todas las edades y en todos los grados de severidad.

### *Dosis de los corticoides*

En la Tabla II se indican las dosis orientativas, consideradas como bajas, medias y altas para niños menores de 12 años en función de la efectividad de los diferentes corticoides y sus efectos secundarios asociados a la alteración del eje hipotálamo-hipofisario<sup>1</sup>.

### *Curva dosis respuesta*

Los corticoides tienen una curva dosis-respuesta relativamente plana, consiguiendo alcanzar hasta el 80% del efecto terapéutico de los corticoides con dosis baja, y para alcanzar el máximo de respuesta posible se debe subir mucho la dosis, lo que incrementa los efectos

**Tabla II. Estimación comparativa de las dosis diarias para corticoides inhalados en niños hasta 12 años de edad (II Expert Panel 2002<sup>1</sup>)\* (Modificada)**

Fármaco	Dosis diaria baja	Dosis diaria media	Dosis diaria alta
Beclometasona CFC**			
50 ó 100 mcg/puls	100-400 mcg	400-800 mcg	> 800 mcg
Beclometasona HFA**			
50 ó 100mcg/puls	100-200 mcg	200-400 mcg	> 400 mcg
Budesonida DPI***			
200 mcg/inh			
Budesonida MDI			
50, 200 mcg/inh	200-400 mcg	400-800 mcg	> 800 mcg
Budesonida. Suspensión para inhalación	0,5 mg	1,0 mg	2,0 mg
Fluticasona			
MDI: 50, 125 ó 250 mcg/puls	100-200 mcg	200-500 mcg	> 500 mcg
DPI: 100, 250 ó 500 mcg/inh	100-200 mcg	200-500 mcg	> 500 mcg

\* Estas dosis comparativas se basan en revisiones de ensayos clínicos recientemente publicados con más de 5.000 pacientes estudiados y difieren de lo recogido en el anterior II Panel de Expertos. La explicación de este cambio debe consultarse en la actualización publicada en 2002<sup>1</sup>.

\*\*Estas presentaciones no están disponibles en España.

\*\*\*La budesonida en DPI (Turbuhaler) se considera de igual potencia que en MDI<sup>1</sup>.

secundarios<sup>36-40</sup>. En este sentido, Powell y Gibson<sup>41</sup> en una revisión y meta-análisis calculan que es necesario tratar a 3 pacientes con una dosis de 100 mcg de fluticasona al día para prevenir un empeoramiento del asma (NNT = 3); en cambio, con una dosis de 1.000 mcg el NNT es de 2,1. Por el contrario, para efectos secundarios, a una dosis de 100 mcg de fluticasona se desarrolla una candidiasis oral por cada 90 pacientes tratados (número necesario para dañar o NND = 90), y con dosis de 1.000 mcg y 2.000 mcg el NND es de 23 y 6 respectivamente, poniendo de manifiesto

que la curva dosis-respuesta para efectos secundarios es de tipo lineal.

#### *Efectos adversos de los corticoides*

Se han documentado como más relevantes los siguientes:

**Crecimiento.** Los corticoides influyen negativamente en el crecimiento y parece haber una relación dosis-dependiente: en diferentes estudios se ha documentado pérdida de velocidad de crecimiento de 1,54 cm/año con beclometasona<sup>42,43</sup> a dosis de 400 mcg al día, de 0,43 cm año con fluticasona a dosis de 200 mcg/día<sup>43</sup>. En un estudio con ni-

ños menores de 11 años que tomaban budesonida a dosis de 200 mcg al día, el crecimiento se redujo en el primer año 0,58 cm, en el segundo 0,43 y en el tercero 0,33 cm<sup>44</sup>. A más largo plazo en cambio no hay diferencias en la talla alcanzada al final del crecimiento entre niños con asma que reciben corticoides inhalados, cromonas o placebo<sup>45,46</sup>.

**Supresión adrenal.** Se han documentado crisis de hipoglucemia por insuficiencia adrenal en varios casos de niños tratados con fluticasona a dosis altas (por encima de 500 mcg) de forma prolongada<sup>47-48</sup>. En aquellos casos que precisen tratamiento con corticoides inhalados a altas dosis, se deben monitorizar<sup>8</sup> las posibles repercusiones sobre el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal en busca de descensos del cortisol plasmático y la ACTH.

**Osteoporosis-osteomalacia.** Diferentes estudios han mostrado repercusiones de cierta importancia sobre la densidad ósea cuando se emplean corticoides inhalados durante largo tiempo<sup>49</sup>.

**Candidiasis oral.** Es más frecuente cuando se emplean antibióticos concomitantes<sup>2</sup> y dosis altas de corticoides inhalados<sup>2,41</sup>. Se puede minimizar empleando espaciadores. El enjuague bucal no ha mostrado mejorar esta situación<sup>2</sup>. Si aparece candidiasis oral, no es preciso

suspender la medicación inhalada y se tratará con antimicóticos orales<sup>2</sup>.

#### *Comparación de los diferentes corticoides*

La budesonida y la beclometasona son igualmente efectivas a la misma dosis, e igual de efectivas que la fluticasona a mitad de dosis<sup>50-52</sup>. Sin embargo, puede haber variaciones entre ellas según el dispositivo y el gas propelente que se empleen<sup>8</sup>.

Se debe asumir una relación 1:1 cuando se haga un cambio entre beclometasona y budesonida. No hay pruebas consistentes de que la fluticasona a mitad de dosis tenga menos efectos secundarios que la beclometasona y la budesonida<sup>8</sup>, aunque sí que es igual de efectiva.

En una evaluación<sup>53</sup> se encontró que la fluticasona era más coste-efectiva que budesonida cuando se estudiaba el mejor coste por valor medio de FEM, mejor coste por día libre de síntomas, por semana tratada con éxito y día libre de crisis.

Estos datos hay que tomarlos con cautela, pues los estudios están hechos en su mayor parte bajo el patrocinio de la industria farmacéutica, y en muchos casos las conclusiones de los autores coinciden<sup>54</sup> con los intereses comerciales de los patrocinadores.

## **Corticoides sistémicos**

La prednisona 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 superiores<sup>8</sup>.

## **Beta-2 agonistas de acción prolongada**

Disponemos de salmeterol y formoterol, que tienen algunas diferencias entre sí. El formoterol tiene un inicio de acción rápido (3 minutos) y su efecto es máximo a los 30-60 minutos tras la inhalación; no obstante, es preferible un beta-2 agonista de acción rápida para aliviar los síntomas agudos<sup>2</sup>. El salmeterol tiene un comienzo de acción más lento y tiene un significativo efecto a los 10-20 minutos tras la inhalación de una dosis de 50 mcg.

El formoterol se emplea a dosis de 4,5 mcg dos veces al día en niños mayores de 6 años, y el salmeterol a dosis de 50 mcg dos veces al día en niños mayores de 4 años. No se deberían usar beta-2 agonistas de acción prolongada para el control de fondo del asma como único medicamento ni como alivio de los síntomas agudos<sup>1,2,8,55</sup>. Se aconsejan en el asma con mal control junto a corticoides inhalados ya que mejoran los síntomas y la función pulmonar<sup>56</sup>. También se pueden emplear como preventivo antes del

esfuerzo intenso para prevenir el broncospasmo inducido por el ejercicio<sup>2</sup>.

## **Antagonistas de los receptores de los leucotrienos**

En nuestro país están disponibles montelukast y zafirlukast. Sólo el primero está aprobado para su uso desde los 6 meses de edad en adelante, pues hay ensayos clínicos que muestran que sus efectos secundarios son iguales a placebo, aportando beneficios en la función pulmonar<sup>57,58</sup>. Su vía de administración es oral y se administra en una sola dosis, que es de 4 mg para niños de 6 meses a 5 años, de 5 mg para niños de 6 a 12 años, y de 10 mg para niños de más de 12 años. La alimentación no parece influir mucho en la biodisponibilidad del medicamento<sup>2</sup>.

Zafirlukast está aprobado para mayores de 12 años y su dosis es de 10 mg dos veces al día. Su biodisponibilidad se reduce en un 40% si se toma con alimento<sup>2</sup>.

Tanto montelukast como zafirlukast proveen protección frente al broncospasmo inducido por ejercicio<sup>2</sup>. Montelukast muestra un perfil de seguridad superior a zafirlukast, que se metaboliza en el hígado y puede dar lugar a interacciones de medicamentos y elevación de las enzimas hepáticas<sup>2</sup>.

## Cromonas

Las cromonas cromoglicato y nedocromil han sido relegadas para el broncospasmo inducido por esfuerzo y actualmente no se recomiendan para el control a largo plazo del asma. Entre los inconvenientes del cromoglicato se citan su mayor frecuencia de dosificación (se recomienda administrar cada 6 horas)<sup>8</sup>, las limitadas posibilidades de utilización en niños pequeños<sup>2,8</sup> y, según un meta-análisis, no es superior a placebo para el control de los síntomas en el asma a largo plazo<sup>59</sup>. Entre sus efectos secundarios se citan tos, irritación de garganta y en algunos casos broncoconstricción, por la hipotonicidad de la solución nebulizada: En cambio no se ha informado de efectos secundarios a largo plazo<sup>2,56</sup>.

El nedocromil ha mostrado su utilidad en niños a partir de 5 a 12 años de edad a dosis de 8 mg al día (dividido en dos dosis de 4 mg). Se han notificado cefaleas y náuseas<sup>2</sup> pero no efectos secundarios a largo plazo<sup>60</sup>.

En una revisión Cochrane se pone de manifiesto que el empleo de nedocromil antes del ejercicio reduce la gravedad y duración del broncospasmo inducido por ejercicio, sobre todo de los más graves<sup>61</sup>.

## Teofilinas de liberación sostenida

La teofilina ha demostrado utilidad frente a placebo en el control del asma<sup>56</sup>, pero no debe utilizarse como primera línea en el tratamiento de fondo del asma en niños y adultos<sup>55</sup>, pues presenta muchos efectos secundarios y precisa de la monitorización de los niveles plasmáticos<sup>1,2,8,55</sup>.

## Pautas de tratamiento para el control del asma

Las guías actualmente vigentes<sup>1,2,8,62</sup> ofrecen una orientación del tratamiento farmacológico de fondo siguiendo una estrategia de escalonamiento para ajustarlo a la situación clínica del paciente. Esta racionalización del tratamiento persigue el mejor control de los síntomas y función pulmonar compatible con una óptima calidad de vida, a expensas de mínimos (o ausentes, si es posible) efectos secundarios.

La guía de la GINA<sup>2</sup> tiene una proyección a nivel mundial, propone una serie de alternativas ordenadas según el coste de los fármacos (Tabla III), y la *British Guideline on the Management of Asthma*<sup>8</sup> sigue una metodología de medicina basada en la evidencia (MBE) y se apoya en trabajos que según su rigor metodológico presentan distintos niveles de evidencia y sus correspondientes

**Tabla III. Medicamentos recomendados según nivel de gravedad: niños<sup>1</sup>**

En todos los escalones: además del tratamiento controlador diario, los agonistas beta-2 de acción rápida\* deberían ser tomados a demanda para aliviar síntomas, pero no deberían tomarse más de 3-4 veces al día

Nivel de gravedad <sup>2</sup>	Mediación controladora diaria	Otras opciones de tratamiento <sup>3</sup>
<b>Escalón 1</b> Asma intermitente <sup>5</sup>	No es necesaria	
<b>Escalón 2</b> Asma persistente leve	Glucocorticoides inhalados (100-400 mcg de budesonida o equivalente)	Teofilina de liberación sostenida o cromona o modificador de los leucotrienos
<b>Escalón 3</b> Asma persistente moderada	Glucocorticoides inhalados (400-800 mcg de budesonida o equivalente)	Glucocorticoides inhalados (< 800 mcg de budesonida o equivalente) más teofilina de liberación sostenida o glucocorticoides inhalados (< 800 mcg de budesonida o equivalente) más beta-2 agonistas acción larga o glucocorticoides inhalados a dosis altas (> 800 mcg de budesonida o equivalente) o glucocorticoides inhalados (< 800 mcg de Budesonida o equivalente) más modificador de los leucotrienos
<b>Escalón 4</b> Asma persistente grave	Glucocorticoides inhalados (> 800 mcg de budesonida o equivalente) más uno o más de los siguientes medicamentos si es preciso: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Teofilina de liberación sostenida</li> <li>• Beta-2 agonistas de acción larga.</li> <li>• Modificador de los leucotrienos</li> <li>• Glucocorticoides orales</li> <li>• Anti-IgE<sup>6</sup></li> </ul>	

En todos los escalones: una vez que se ha conseguido el control del asma y se ha mantenido al menos tres meses, se debe probar una reducción gradual del tratamiento de mantenimiento con objeto de conocer la mínima dosis de tratamiento de mantenimiento que se requiere para mantener el control.

\*Otras opciones para medicación de alivio son (ordenadas según se incrementa el coste) anticolinérgicos inhalados, beta-2 agonistas de acción rápida orales, y teofilina de acción rápida

†Ver tabla del capítulo de clasificación para clasificación de la gravedad.

‡Otras opciones terapéuticas ordenadas según incremento del coste. Los costes relativos de la medicación pueden variar de un país a otro.

§Niños con asma intermitente, pero exacerbaciones graves deben ser tratados como si tuvieran asma persistente moderado.

||Los estudios actuales sólo apoyan su empleo en adultos y niños por encima de los 12 años.

**Tabla IV.** Grados de recomendación y tipos de estudio en el que se apoyan. British Guideline on the management of asthma 2003<sup>8</sup>

**Grado de recomendación (GR)**

- A** Al menos un meta-análisis, revisión sistemática o RCT con muy escaso riesgo de sesgo (1++) o bajo riesgo de sesgo (1+) y directamente aplicable a la población diana, y demostrando consistencia de los resultados.
- B** Estudios de revisiones sistemáticas de alta calidad o estudios de cohorte con bajo riesgo de sesgo (2++) directamente aplicables a la población diana y demostrando consistencia en los resultados, o evidencia extrapolada de estudios 1++ ó 1+
- C** Estudios bien realizados de caso-control o estudios de cohortes con bajo riesgo de sesgo (2+) directamente aplicables a la población y demostrando consistencia de los resultados, o evidencia extrapolada de estudios 2++
- D** Evidencia nivel 3 (estudios de casos) ó 4 (opinión de expertos), o evidencia extrapolada de estudios 2+

grados de recomendación (GR) (Tabla IV) (Figuras 1-3). Ambas guías se actualizaron recientemente y son útiles para elegir tratamiento.

### **Escalón 1. Asma leve intermitente**

Los beta-2 agonistas inhalados de acción rápida actúan más precozmente y con menos efectos secundarios que las otras alternativas (bromuro de ipratropio, beta-2 agonistas orales y teofilinas) en mayores de 12 años (GR A), en niños de 5 a 12 años (GR B) y menores de 5 años (GR D).

Los beta-2 agonistas inhalados de acción rápida se administrarán a demanda y no según una pauta prefijada (GR A)<sup>8</sup>, aunque en una revisión sistemática con meta-análisis se encontraron pruebas contundentes en contra de las preocupaciones sobre el uso regular de beta-2 agonistas de acción rápida inhalados,

pues no se aprecia mayor número de exacerbaciones ni mayor empleo de beta-2 de alivio<sup>10</sup>.

### **Escalón 2. Introducción de medicación controladora**

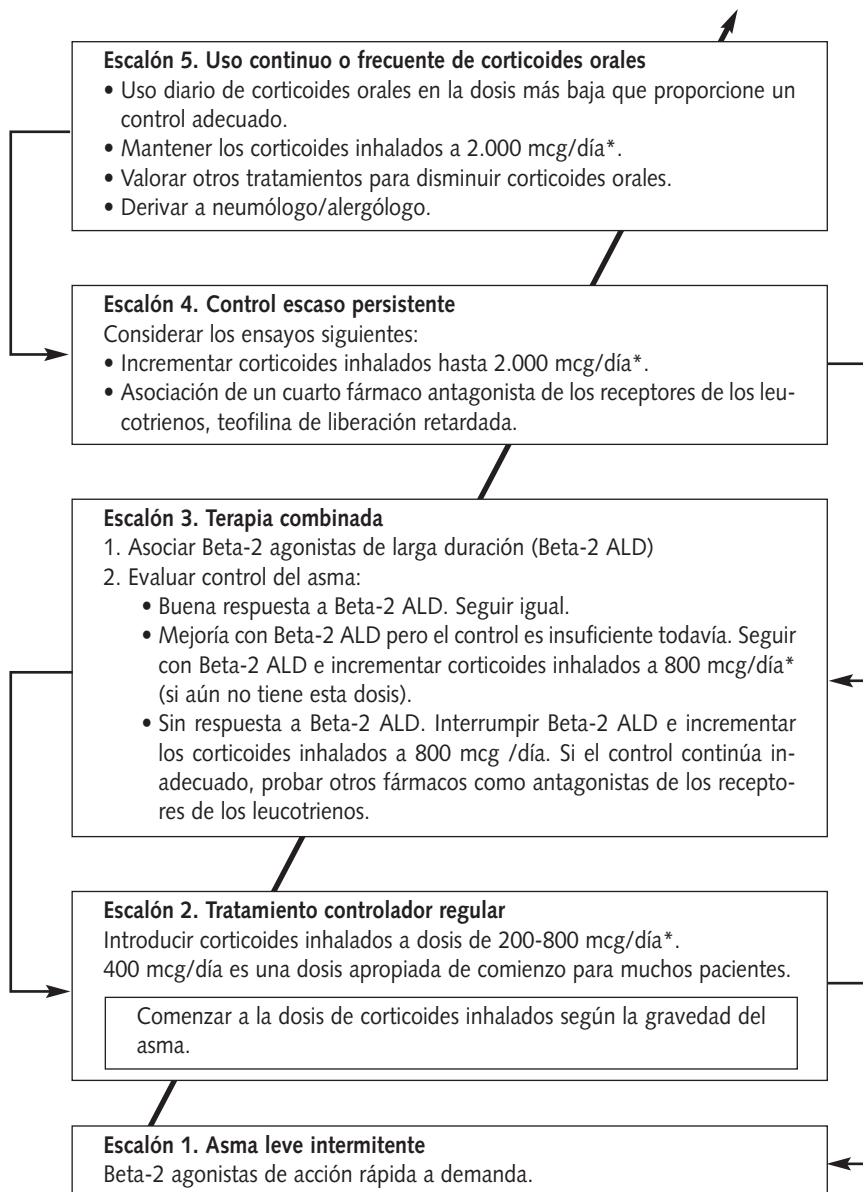
#### *2.1. Elección de medicación de fondo*

Los corticoides inhalados son los medicamentos controladores recomendados para conseguir globalmente los objetivos del tratamiento en todas las edades (GR A).

Los corticoides inhalados a baja dosis son superiores a teofilina oral, a cromoglicato sódico, beta-2 agonistas de larga duración en mejorar la función pulmonar, menor uso de beta-2 agonistas de rescate, mejorar la hiperreactividad bronquial y menor tasa de recaídas que precisan de corticoides orales<sup>56</sup>.



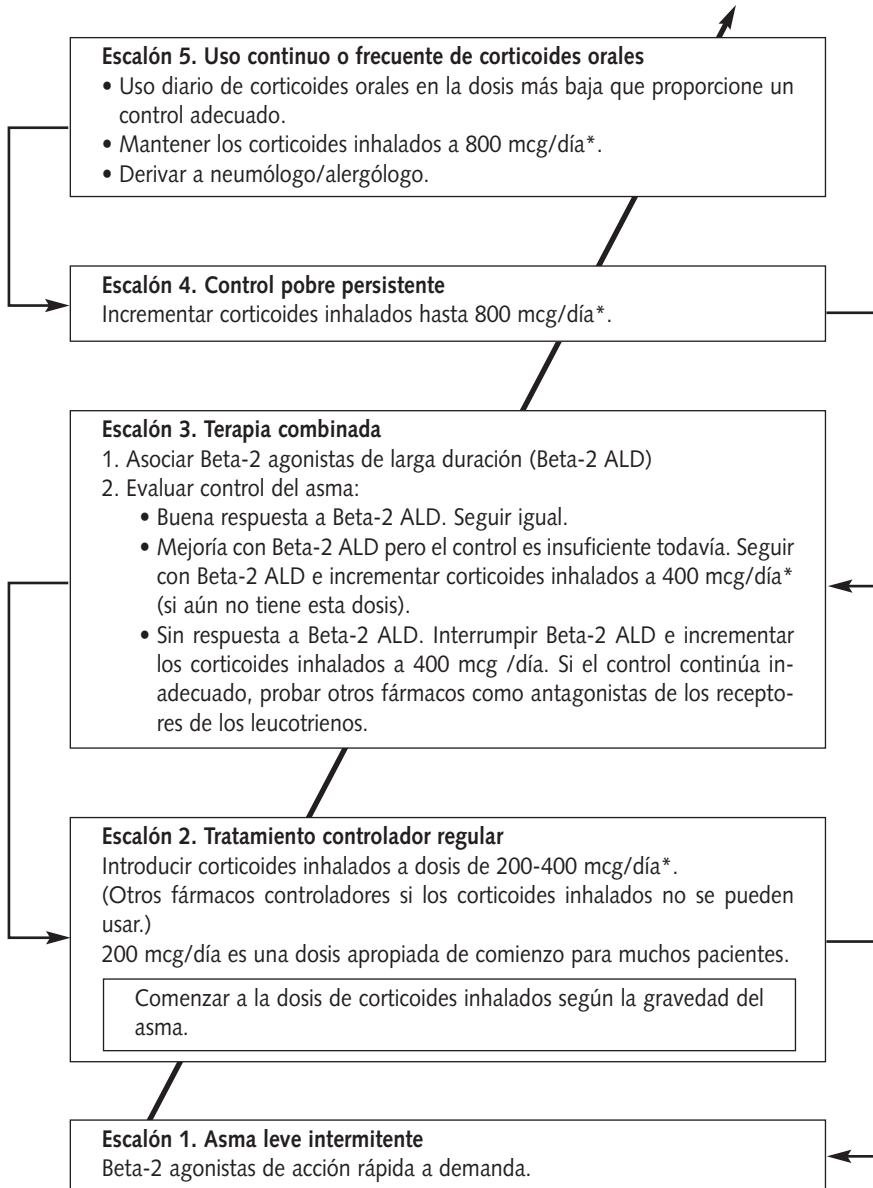
**Figura 1.** Resumen de manejo de escalonamiento en niños mayores de 12 años de edad y adultos. Tomada de la British Guideline on the Management of Asthma<sup>8</sup>.



\*Beclometasona o equivalente.

Beta-2 ALD: beta-2 agonistas de larga duración.

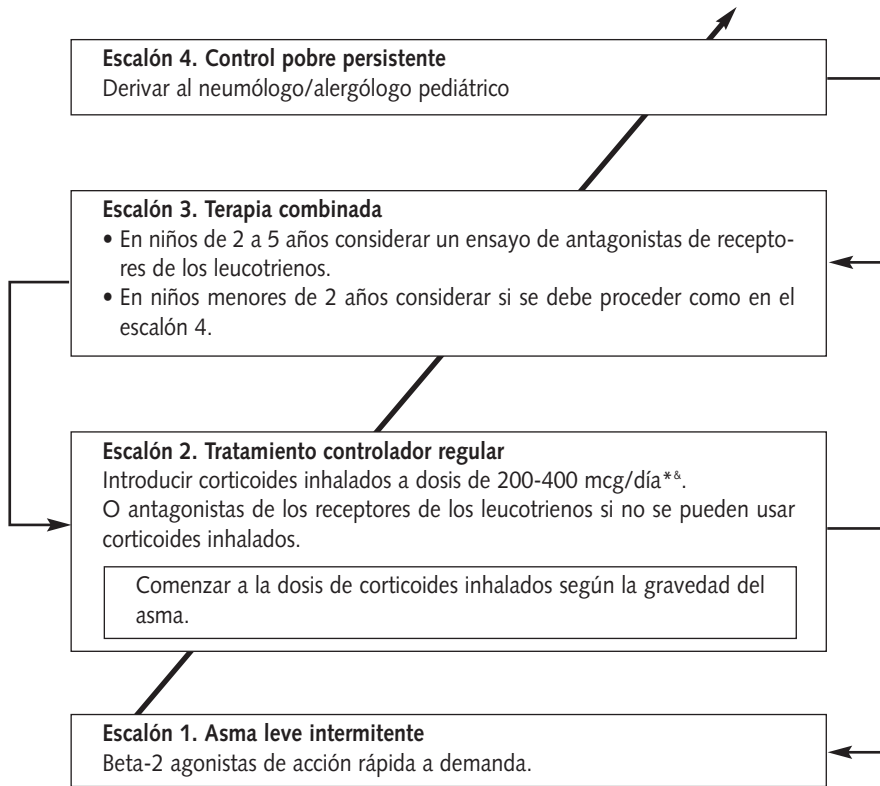
**Figura 2.** Resumen de manejo de escalonamiento en niños de 5 a 12 años de edad. Tomada de la British Guideline on the Management of Asthma<sup>8</sup>.



\*Beclometasona o equivalente.

Beta-2 ALD: beta-2 agonistas de larga duración.

**Figura 3.** Resumen de manejo de escalonamiento en niños menores de 5 años de edad. Tomada de la British Guideline on the Management of Asthma<sup>6</sup>.



\*Beclometasona o equivalente.

\*\*Se pueden necesitar dosis mayores nominales si es dificultosa la administración del fármaco.

En comparación con anti-leucotrienos no hay diferencias entre ambos medicamentos en la tasa de recaídas, pero los corticoides proporcionan mejor función pulmonar y calidad de vida, así como una mayor reducción de síntomas, despertares nocturnos y necesidad de beta-2 agonistas<sup>63</sup>.

## 2.2. Momento de introducción de los corticoides inhalados

El umbral exacto para introducir corticoides inhalados no se ha establecido de forma inequívoca, pero se han encontrado beneficios en el asma leve, incluso con valores de FEV1 superiores al 90% del predicho.

En pacientes a partir de 5 años de edad se debería introducir en caso de (GR B)<sup>8</sup>:

- Exacerbaciones en los dos últimos años.
- Empleo de inhaladores beta-2 agonistas tres veces a la semana o más.
- Síntomas tres o más veces a la semana, o un despertar nocturno a la semana

En niños pequeños no ha sido establecido con firmeza, pero actualmente se consideran los siguientes puntos guía, según la última actualización del II Panel de Expertos<sup>1</sup> (GR D):

1. Lactantes y niños pequeños que han tenido tres o más episodios de sibilancias en el último año, que han tenido más de una noche con afectación del sueño y que tienen alto riesgo de desarrollar asma persistente por presentar un índice predictivo de asma (IPA) positivo<sup>64</sup>.
2. Lactantes y niños pequeños que de forma constante requieren tratamiento por síntomas de asma más de dos veces por semana.
3. Lactantes y niños pequeños con exacerbaciones graves (que requieren beta-2 agonista de acción rápida inhalado con una frecuencia mayor de cada 4 horas en 24 horas) que se repiten en menos de 6 semanas.

### 2.3. Dosis inicial de corticoides inhalados

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 bajas<sup>36-41</sup>. Comenzar con la dosis de corticoides inhalados apropiada a la gravedad (ver Tabla II para dosis).

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<sup>8</sup>.

- Se dejarán los corticoides inhalados en la dosis más baja en la que se consiga un control efectivo y mantenido del asma<sup>1,8</sup> (GR D).

### 2.4. Frecuencia de dosis de corticoides inhalados

- 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<sup>8,65</sup>.

### 2.5. Seguridad de los corticoides inhalados

Deben evaluarse los riesgos y beneficios en cada individuo. Se emplearán las dosis más bajas que mantengan el control de la enfermedad y, si éste es insuficiente, se valorará añadir otro fármaco preventivo<sup>2</sup> al corticoide inhalado. En niños menores de 12 años esto se planteará en dosis de 400 mcg al día de budesonida equivalente<sup>1,8</sup>.

### 2.6. Otros medicamentos preventivos

Si la familia rechaza los corticoides inhalados, hay otras alternativas aunque menos eficaces:

- Antagonistas de los leucotrienos desde los 6 meses de edad.
- Cromoglicato. Es ineficaz en niños pequeños.
- El nedocromil muestra beneficios en niños de 5 a 12 años.

Tanto teofilina como beta-2 agonistas de acción prolongada tienen efectos beneficiosos, pero no se deben emplear como medicamentos únicos en el control del asma. Antihistamínicos y ketotifeno son ineficaces para el tratamiento de fondo del asma<sup>1,2,8</sup>. El salmeterol puede ser más efectivo que la teofilina en la reducción de síntomas de asma, incluyendo despertares nocturnos y mejoría de la función pulmonar; en cambio, los efectos secundarios son más frecuentes con teofilina que con salmeterol<sup>6</sup>.

### Escalón 3. Adición de medicación controladora (terapia combinada)

Antes de introducir otro medicamento más hay que asegurarse de que el niño toma la medicación previamente prescrita, realiza bien la técnica inhalatoria y ha eliminado sus desencadenantes. La duración del ensayo del tratamiento dependerá del resultado deseado. Si no hay respuesta al tratamiento, el fármaco ensayado debe interrumpirse<sup>8</sup>.

#### 3.1. Criterio para introducir terapia combinada

No está establecida la dosis exacta de corticoides inhalados en la que pueda ser considerada correcta la introducción de terapia combinada<sup>8</sup>, pero se acepta en un rango de 200 a 1.000 mcg en adultos y hasta 400 mcg en niños menores de 12 años en dosis budesonida-equivalente.

El estudio OPTIMA<sup>67</sup> que se realizó en mayores de 12 años con asma leve sugiere que la terapia combinada no debe iniciarse de entrada, sino cuando ya se está tomando un corticoide previamente y la respuesta ha sido insuficiente.

#### 3.2. Elección de terapia combinada según edades

- En niños a partir de 5 años de edad, si el asma no está bien controlada y

están tomando corticoides inhalados a las dosis comentadas anteriormente, se deben valorar las siguientes intervenciones<sup>8</sup>:

- La primera elección será 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 están tomando ya esta dosis (GR D).
- Si hay alguna respuesta a la introducción de los beta-2 agonistas de acción prolongada, pero el control del asma aún es 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 ó 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 acción prolon-

gada, y tras incrementar la dosis de corticoides inhalados, valorar la asociación de antagonistas de los leucotrienos o teofilinas de liberación sostenida (GR D).

- En esta situación, la adición de anticolinérgicos es de nulo valor y la de cromonas es de beneficio marginal<sup>55</sup>.
- En menores de 5 años:
  - Los antagonistas de los receptores de los leucotrienos proporcionan mejoría en la función pulmonar, una disminución de las exacerbaciones y una mejoría de los síntomas, por lo que se puede valorar un ensayo de asociar antagonistas de los receptores de los leucotrienos a los corticoides inhalados en menores de 5 años (GR D)<sup>8</sup>.
  - No se han hecho estudios que comparen añadir antagonistas de los leucotrienos frente a doblar la dosis de corticoides inhalados, por lo que es difícil hacer recomendaciones en niños de estas edades<sup>1</sup>, aunque hay ya un ensayo controlado aleatorizado en adultos donde se presenta como una alternativa eficaz y bien tolerada la adición de anti-leucotrienos<sup>68</sup>.

### 3.3. Combinación de inhaladores

No hay diferencias en la eficacia en tomar corticoides inhalados y beta-2 agonistas de acción prolongada combinados en un inhalador o administrados en inhaladores separados<sup>8</sup>.

### Escalón 4. Control escaso con dosis medias de corticoides inhalados + terapia combinada: adición de un cuarto fármaco

Si el control del asma permanece inadecuado a dosis de 800 mcg en mayores de 12 años y 400 mcg en niños de 5 a 12 años, valorar las siguientes intervenciones<sup>8</sup>:

- Incrementar los corticoides inhalados hasta 2.000 mcg/día (mayores de 12 años) ó 800 mcg/día (niños de 5-12 años de edad).
- Añadir antagonistas de los receptores de leucotrienos.
- Añadir teofilinas.

No hay ensayos clínicos que indiquen cuál es la mejor opción<sup>8</sup>:

- Si un ensayo de aumento de medicación es ineficaz, interrumpirlo (en el caso de haber incrementado la dosis de corticoides inhalados, reducir a la dosis inicial).
- Antes de proceder al escalón 5 considerar la derivación de pacientes con asma con mal control al neumólogo/alergólogo.

### Escalón 5. Empleo frecuente o continuo de corticoides orales

#### 5.1. Prevención y tratamiento de efectos secundarios por corticoides orales<sup>8</sup>

Los pacientes con tratamiento prolongado frecuente de corticoides orales (más de 3 meses) o que requieren tandas frecuentes (tres a cuatro al año) pueden estar en riesgo de desarrollar efectos secundarios sistémicos. Por ello se debe:

- Monitorizar tensión arterial.
- Monitorizar glucemia.
- Controlar la mineralización ósea (densitometría).
- Monitorizar el crecimiento.
- Búsqueda de cataratas subcapsulares.

#### 5.2. Medicación ahorradora de corticoides orales<sup>8</sup>

El objetivo del tratamiento es el control del asma usando la menor dosis posible o, en el mejor de los casos, interrumpir los corticoides orales totalmente. Los corticoides inhalados son el fármaco más eficaz para disminuir los requerimientos de corticoides orales a largo plazo<sup>8</sup> en mayores de 12 años y niños de 5 a 12 años. Se debe ensayar un tratamiento con beta-2 agonistas de

larga duración, antagonistas de los receptores de los leucotrienos, y teofilinas por un período de seis semanas. Esto debería interrumpirse si no se observa mejoría en la dosis de corticoides, síntomas o función pulmonar.

#### *Descenso en la escala terapéutica*

Se recomienda disminuir el tratamiento una vez que se ha controlado el asma, pero hay pocas evidencias respecto al modo más apropiado de bajar el tratamiento<sup>5</sup>:

- Hay que revisar regularmente el tratamiento para valorar su descenso. Se deben tener en cuenta la gravedad del asma, los efectos secunda-

rios del tratamiento, los efectos beneficiosos conseguidos y la preferencia del paciente a la hora de decidir qué fármaco bajamos primero y a qué ritmo.

- Los pacientes deben ser mantenidos con la dosis más baja posible de corticoides inhalados. La reducción de la dosis de corticoides inhalados debe hacerse a un ritmo tan lento como el grado de 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.

---

## Bibliografía

1. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. National Asthma Education and Prevention Program Report (NAEPP 2002). [Fecha de acceso 5 nov 2004]. Disponible en [www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/index.htm](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/index.htm)
2. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. The Global Initiative on Asthma (GINA Workshop Report, Updated October 2004). [Fecha de acceso 5 nov 2004]. Disponible en [www.ginasthma.com/ginawr20clean.pdf](http://www.ginasthma.com/ginawr20clean.pdf)
3. Szeffler SJ. New directions in asthma management. In Leung DYM, Sampson HA, Geha RS, Szeffler SJ, eds. Pediatric Allergy. Principles and Practice. St Louis, Missouri: Mosby; 2003.
4. Migoya E, Kearns GL, Hartford A, et al. Pharmacokinetics of montelukast in asthmatic patients 6 to 24 months. *J Clin Pharmacol*. 2004;44:487-494.
5. FDA/Center for Drug Evaluation and Research. Omalizumab Product Approval Information. Licensing Action. Last Updated 2003 Jul 8. [Fecha de acceso 12 mar 2005]. Disponible en [www.fda.gov/cder/biologics/products/omalgen062003.htm](http://www.fda.gov/cder/biologics/products/omalgen062003.htm)
6. Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, Walters EH. Anti-IgE para el asma crónica en



adultos y niños (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en [www.update-software.com](http://www.update-software.com) (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

7. Lipworth BJ. Phosphodiesterase-4 inhibitors for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2005;365(9454):167-175.

8. British Thoracic Society. British guideline on the management of asthma (SIGN Updated June 2004). [Fecha de acceso 5 nov 2004]. Disponible en [www.sign.ac.uk/pdf/sign63.pdf](http://www.sign.ac.uk/pdf/sign63.pdf)

9. Cates CJ, Bara A, Crilly JA, Rowe BH. Cámaras espaciadoras versus nebulizadores para el tratamiento del asma aguda con betaagonistas (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en [www.update-software.com](http://www.update-software.com) (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

10. Walters EH, Walters J. Uso de agonistas beta2 de acción corta inhalados para el asma crónica: tratamiento regular versus según necesidad (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en [www.update-software.com](http://www.update-software.com). (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

11. Camargo Jr CA, Spooner CH, Rowe BH. Betaagonistas continuos versus intermitentes en el tratamiento del asma aguda (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en [www.update-software.com](http://www.update-software.com). (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

12. Travers A, Jones AP, Kelly K, Barker SJ, Camargo Jr CA, Rowe BH. Beta2-agonistas intravenosos para el asma aguda en el servicio de emergencias (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en [www.update-software.com](http://www.update-software.com) (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

13. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Tratamiento precoz del asma aguda con corticosteroides sistémicos en el servicio de urgencias (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en [www.update-software.com](http://www.update-software.com) (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

14. Barnett PL, Caputo GL, Baskin M, Kuppermann N. Intravenous versus oral corticosteroids in the management of acute asthma in children. *Ann Emerg Med*. 1997;29(2):212-217.

15. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

16. Langton Hewer S, Hobbs J, Reid F, Lenney W. Prednisolone in acute childhood asthma: clinical responses to three dosages. *Respir Med*. 1998;92(3):541-546.

17. Chapela R. Estudio comparativo de la eficacia de dos corticoides orales en el control de la crisis grave de asma bronquial: deflazacort y prednisona. *Rev Alerg Mex*. 1995;42:64-68.

18. Qureshi F, Zaritsky A, Poirier MP. Comparative efficacy of oral dexamethasone versus oral prednisone in acute pediatric asthma. *J Pediatr*. 2001;139(1):20-26.

19. O'Driscoll BR, Kalra S, Wilson M, et al. Double-blind trial of steroid tapering in acute asthma. *Lancet*. 1993;341:324-327.
20. Ducharme FM, Chabot G, Polychronakos C, Glorieux F, Mazer B. Safety Profile of Frequent Short Courses of Oral Glucocorticoids in Acute Pediatric Asthma: Impact on Bone Metabolism, Bone Density and Adrenal Function. *Pediatrics*. 2003;111:376-383.
21. 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, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
22. Rodrigo GJ, Rodrigo C. The role of anticholinergics in acute asthma treatment: an evidence-based evaluation. *Chest*. 2002;121:1977-1987.
23. Devidayal S, Singhi S, Kumar L, Jayshree M. Efficacy of nebulized budesonide compared to oral prednisolone in acute bronchial asthma. *Acta Paediatr*. 1999;88:835-840.
24. Edmonds ML, Camargo Jr CA, Pollack Jr CV, Rowe BH. Uso precoz de corticosteroides inhalados para el tratamiento del asma aguda en el servicio de urgencias (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2005 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en [www.update-software.com](http://www.update-software.com) (Traducida de *The Cochrane Library*, 2005 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
25. Edmonds ML, Camargo Jr CA, Brenner BE, Rowe BH. Esteroides inhalados en el asma aguda después del alta de la sección de urgencias (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2005 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en [www.update-software.com](http://www.update-software.com) (Traducida de *The Cochrane Library*, 2005 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
26. Schuh S, Reisman J, Alshehri M, et al. A comparison of inhaled fluticasone and oral prednisone for children with severe acute asthma. *N Engl J Med*. 2000;343(10):689-694.
27. Garrett J, Williams S, Wong C, Holdaway D. Treatment of acute asthmatic exacerbations with an increased dose of inhaled steroid. *Arch Dis Child*. 1998;79:12-17.
28. Mitra A, Bassler D, Goodman K, Lasserson TJ, Ducharme FM. Intravenous aminophylline for acute severe asthma in children over two years receiving inhaled bronchodilators. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD001276.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD001276.pub2.
29. Ávila Castanón L, Casas Becerra B, del Río Navarro BE, Velásquez Armenta Y, Sienra Monge JJ. Formoterol vs albuterol administered via Turbuhaler system in the emergency treatment of acute asthma in children. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2004;32:18-20.
30. Boonsawat W, Charoenratanakul S, Pothirat C, et al. Formoterol (OXIS) Turbuhaler as a rescue therapy compared with salbutamol pMDI plus spacer in patients with acute severe asthma. *Respir Med*. 2003;97: 1067-1074.
31. Prodigy Clinical Recommendation-Asthma-age under 5 years. [Fecha de acceso 20 feb 2003]. Disponible en [www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp](http://www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp)
32. 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;100:452-457.
33. Adams NP, Bestall JB, Malouf R, Lasserson TJ, Jones PW. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 1. Art. No.: CD002738.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD002738.pub2.

34. Adams N, Bestall J, Jones PW. Inhaled budesonide for chronic asthma in children and adults. The Cochrane Database of Systematic Reviews 1999, Issue 4. Art. No.: CD003274. DOI: 10.1002/14651858.CD003274.
35. Adams N, Bestall J, Jones PW. Propionato de fluticasona inhalado para el asma crónica (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 2, 2005. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en [www.update-software.com](http://www.update-software.com) (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
36. Bousquet J, Ben-Joseph R, Messonnier M, Alemao E, Gould AL. A meta-analysis of the dose-response relationship of inhaled corticosteroids in adolescents and adults with mild to moderate persistent asthma. *Clin Ther.* 2002;24:1-20.
37. Adams N, Bestall JM, Jones PW. Inhaled fluticasone at different doses for chronic asthma. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 4. Art. No.: CD003534. DOI: 10.1002/14651858.CD003534.
38. Adams N, Bestall J, Jones P. Inhaled budesonide at different doses for chronic asthma. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 2. Art. No.: CD003271. DOI: 10.1002/14651858.CD003271.
39. Adams N, Bestall JM, Jones PW. Inhaled fluticasone at different doses for chronic asthma. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 4. Art. No.: CD003534. DOI: 10.1002/14651858.CD003534.
40. Holt S, Suder A, Weatherall M, et al. Dose-response relation of inhaled fluticasone propionate in adolescents and adults with asthma: meta-analysis. *BMJ.* 2001;323:253-256.
41. Powell H, Gibson PG. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. *Med J Aust.* 2003;178:223-225. [Fecha de acceso 12 mar 2005]. Disponible en [www.mja.com.au](http://www.mja.com.au)
42. Sharek PJ, Bergman DA, Ducharme F. Beclomethasone for asthma in children: effects on linear growth. The Cochrane Database of Systematic Reviews 1999, Issue 3. Art. No.: CD001282. DOI: 10.1002/14651858.CD001282.
43. Sharek PJ, Bergman DA. The effect of inhaled steroids on the linear growth of children with asthma: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2000; 106:e8.
44. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2003;361:1071-1076.
45. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med.* 2000;343(15):1054-1063.
46. Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med.* 2000;343:1064-1069.
47. Drake AJ, Howells RJ, Shield JP, et al. Symptomatic adrenal insufficiency presenting with hypoglycaemia in asthmatic children with asthma receiving high dose inhaled fluticasone propionate. *BMJ.* 2002;324:1081-1082.
48. Macdessi JS, Randell TL, Donaghue KC, et al. Adrenal crises in children treated with high-dose inhaled corticosteroids for asthma. *Med J Aust.* 2003;178:214-216. [Fecha de acceso 12 mar 2005]. Disponible en [www.mja.com.au](http://www.mja.com.au)
49. Lipworth BJ, Wilson AM. Dose response to inhaled corticosteroids: benefits and risks. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine.* 1998;19(6):625-646. [Fecha de acceso 12 mar 2005]. Disponible en <http://nhscrd.york.ac.uk/online/dare/990283.htm>
50. Adams N, Bestall JM, Lasserson TJ, Jones PW. Fluticasona inhalada versus beclometasona o

budesonida inhalados para el asma crónica (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en [www.update-software.com](http://www.update-software.com) (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

51. Barnes NC, Hallett C, Harris TA. Clinical experience with fluticasone propionate in asthma: a meta-analysis of efficacy and systemic activity compared with budesonide and beclomethasone dipropionate at half the microgram dose or less. *Respir Med.* 1998;92(1):95-104.

52. Barnes NC, Thwaites RMA, Price MJ. The cost-effectiveness of inhaled fluticasone propionate and budesonide in the treatment of asthma in adults and children. *Respir Med.* 1999;93(6):402-407. Citado en NHS Economic Evaluation Database (NHSEED). [Fecha de acceso 12 mar 2005]. Disponible en <http://nhscrd.york.ac.uk/online/nhseed/19991151.htm>

53. Kjaergard LL, Als-Nielsen B. Association between competing interests and authors' conclusions: epidemiological study of randomised clinical trials published in the BMJ. *BMJ.* 2002;325:249.

54. Boulet LP, Becker A, Bérubé D, Beveridge R, Ernst P on behalf of the Canadian Asthma Consensus Group. Canadian asthma consensus report, 1999. *CMAJ.* 1999;161(11 Suppl):S1-62.

55. BMJ Publishing Group. Evidencia clínica. La fuente internacional de la mejor evidencia disponible para una atención efectiva en salud. Bogotá: Legis; 2002.

56. Knorr B, Matz J, Bernstein JA, et al. Montelukast for chronic asthma in 6 to 14 years old children: a randomized, double-blind trial. Pediatric Montelukast Study Group. *JAMA.* 1998; 279:1181-1186.

57. 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.

58. Tasche MJ, Uijen JH, Bernsen 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):913-920.

59. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med.* 2002;343:1054-1063.

60. Spooner CH, Saunders LD, Rowe BH. Nedocromil sodium for preventing exercise-induced bronchoconstriction. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 1. Art. No.: CD001183. DOI: 10.1002/14651858.CD001183.

61. Warner JO, Naspitz CK, Cropp GJA. Third International Pediatric Consensus Statement on the management of childhood asthma. *Pediatr Pulmonol.* 1998;25:1-17.

62. Ducharme FM, Di Salvio F. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 1. Art. No.: CD002314. DOI: 10.1002/14651858.CD002314.pub2.

63. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martínez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:1403-1406.

64. 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. [Fecha de acceso 12 mar 2005]. Disponible en [www.bestbets.org/cgi-bin/bets.pl?record=00356](http://www.bestbets.org/cgi-bin/bets.pl?record=00356)

65. Shah L, Wilson AJ, Gibson PG, Coughlan J. Long acting beta-agonists versus theophylline

for maintenance treatment of asthma. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 3. Art. No.: CD001281. DOI: 10.1002/14651858.CD001281.

**66.** O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodríguez-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;164:1392-1397.

**67.** Price DB, Hernández D, Magyar P, et al. 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.

