

ARTÍCULO ESPECIAL

## Guía de diagnóstico y tratamiento del asma de control difícil en el niño

M. Navarro Merino<sup>a,\*</sup>, A. Andrés Martín<sup>b</sup>, O. Asensio de la Cruz<sup>c</sup>, M.L. García García<sup>d</sup>, S. Liñán Cortes<sup>e</sup> y J.R. Villa Asensi<sup>f</sup> en representación del Grupo de Trabajo Asma Infantil de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica

<sup>a</sup>Sección de Neumología Pediátrica, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

<sup>b</sup>Unidad de Neumología Pediátrica, Hospital Universitario de Valme, Sevilla, España

<sup>c</sup>Unidad de Neumología y Alergia Pediátrica, Hospital de Sabadell, Barcelona, España

<sup>d</sup>Unidad de Neumología Pediátrica, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid, España

<sup>e</sup>Servicio de Neumología Pediátrica, Hospital de Nens de Barcelona, Barcelona, España

<sup>f</sup>Sección de Neumología Pediátrica, Hospital Infantil del Niño Jesús, Madrid, España

Recibido el 19 de mayo de 2009; aceptado el 5 de agosto de 2009

Disponible en Internet el 27 de octubre de 2009

### PALABRAS CLAVE

Asma infantil;  
Asma de control difícil;  
Asma grave

### Resumen

Los niños con asma de control difícil (ACD) requieren frecuentes consultas, reciben complejos regímenes de tratamiento y, a menudo, requieren ingresos en el hospital. Su frecuencia es escasa, y abarca no más del 5% de la población asmática. El ACD requiere un diagnóstico de certeza, por lo que se tendrán que descartar causas de falso ACD, y es necesario hacer un diagnóstico diferencial con factores de enfermedad sobreañadida, medioambientales, psicológicos, y analizar causas que determinen una baja adherencia al tratamiento. Ante un verdadero ACD, el estudio de la inflamación (óxido nítrico exhalado, esputo inducido, lavado broncoalveolar y biopsia bronquial), la función pulmonar y la clínica nos pueden permitir clasificar el ACD en diversos fenotipos que nos facilitarán la toma de decisiones terapéuticas.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

Child asthma;  
Difficult-to-control asthma;  
Severe persistent asthma

### Diagnosis and treatment guidelines for difficult-to-control asthma in children

### Abstract

Children suffering from difficult-to-control asthma (DCA) require frequent appointments with their physician, complex treatment regimes and often admissions to hospital. Less than 5% of the asthmatic population suffer this condition. DCA must be correctly characterised to rule out false causes of DCA and requires making a differential diagnosis

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mnavarro1@us.es (M. Navarro Merino).

from pathologies that mimic asthma, comorbidity, environmental and psychological factors, and analysing the factors to determine poor treatment compliance. In true DCA cases, inflammation studies (exhaled nitric oxide, induced sputum, broncho-alveolar lavage and bronchial biopsy), pulmonary function and other clinical aspects can classify DCA into different phenotypes which could make therapeutic decision-making easier.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

Las actuales guías de buena práctica clínica<sup>1-3</sup> establecen que el asma está bien controlada cuando no existen síntomas de la enfermedad, exacerbaciones, necesidad de empleo de medicación de rescate, restricciones de la actividad física habitual, la función pulmonar es normal y el tratamiento no ocasiona efectos adversos.

Afortunadamente, el asma de control difícil (ACD) es muy infrecuente en la edad pediátrica. La mayoría de los niños con asma se controlan bien con los tratamientos actuales y cuando esto no ocurre se debe sospechar que el diagnóstico no es correcto o que no se está realizando adecuadamente el tratamiento o las medidas de control ambiental.

La definición de ACD en niños mayores y adultos está aceptablemente establecida<sup>4</sup>. Se considera que un niño tiene ACD cuando su enfermedad no está suficientemente controlada, a pesar de realizar correctamente el tratamiento del nivel 4 del Global Initiative for Asthma (GINA) o la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA), incluida una dosis de 800 µg de budesonida al día o dosis equivalente de otros corticoides (1.000 µg de beclometasona o 500 µg de fluticasona) junto con broncodilatadores de acción prolongada. Se define como asma no controlada cuando se precisa tomar broncodilatadores de acción corta más de 3 veces por semana, se pierde colegio más de 5 días por trimestre o existe un episodio o más de sibilancias por mes<sup>5</sup>.

La normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica 2005<sup>6</sup> discrimina 2 subgrupos de ACD: el verdadero y el falso (evidencia D). El falso ACD agrupa a otras causas, habitualmente ajenas a la enfermedad, que conllevan una escasa respuesta terapéutica y, por tanto, un aparente ACD. En consecuencia, para aceptar que un niño tiene ACD debe haberse excluido otras enfermedades, debe asegurarse de que exista un buen cumplimiento del tratamiento y la situación de mal control debe mantenerse, al menos, durante 6 meses. Los criterios diagnósticos<sup>6</sup> vienen definidos en la [tabla 1](#).

El verdadero ACD se trata de una entidad muy heterogénea, por lo que, una vez llegados a un diagnóstico de certeza, sería de gran utilidad la determinación del fenotipo característico de cada paciente en aras de tomar decisiones terapéuticas más acertadas y con ello reducir la gran morbilidad de estos pacientes y los elevados costos del tratamiento.

## Características del asma de control difícil en la infancia

### 1. Rasgos clínicos

En general, los niños con ACD presentan síntomas persistentes y empeoramiento con el ejercicio, con obstrucción al flujo aéreo e hiperinsuflación pulmonar entre los ataques de asma.

Otro patrón puede ser el de pacientes que presentan períodos asintomáticos intercalados con crisis graves. Se ha relacionado la precocidad en el inicio de la sintomatología o la alteración temprana de la función pulmonar con la persistencia de los síntomas y con la mayor frecuencia de recaídas en la etapa de la adolescencia. Existen diversos fenotipos asmáticos bien catalogados de ACD, cuyas características diferenciales se definirán sobre la base de la presencia de clínica, el funcionalismo respiratorio, las características inflamatorias y la respuesta al tratamiento.

### 2. Patogenia

La patogenia de la enfermedad no está del todo establecida. Parece constante el remodelado de la vía aérea con engrosamiento de la membrana basal, la hipertrofia del músculo liso y la hiperplasia glandular. También se ha evidenciado la afectación de la vía aérea distal con inflamación del bronquiolo terminal<sup>6</sup>.

Existen estudios que evidencian una elevación de la fracción exhalada de óxido nítrico (FE<sub>NO</sub>) en niños con ACD, que disminuye después del tratamiento con esteroides. Sin embargo, en un pequeño subgrupo, los niveles de FE<sub>NO</sub> se mantienen elevados a pesar del tratamiento, lo que indica la posibilidad de la existencia de una inflamación que no

**Tabla 1** Criterios diagnósticos de asma de control difícil

- **Criterios mayores:**
  - Empleo de esteroides orales continuos o durante más de 6 meses en el último año
  - Empleo continuo de esteroides inhalados en dosis elevadas, budesonida (o equivalente) > 1.200 µg/día, o fluticasona > 880 µg/día, junto con otro fármaco antiasmático, habitualmente un betaadrenérgico de acción prolongada
- **Criterios menores:**
  - Necesidad diaria de un betaadrenérgico (de acción corta) de rescate
  - FEV<sub>1</sub> < 80% del teórico o variabilidad del FEM > 20%
  - Una o más visitas a urgencias en el año previo
  - Tres o más ciclos de esteroides orales en el año previo
  - Episodio de asma de riesgo vital previo
  - Rápido deterioro de la función pulmonar

Normativa SEPAR: normativa para el asma de control difícil, 2005. Se establece cuando, tras haber descartado la falsa asma de control difícil, se constatan 2 criterios mayores o uno de éstos junto con 2 menores.  
FEM: flujo espiratorio máximo; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

**Tabla 2** Comparación de asma grave en niños y adultos

Características	Niños	Adultos
Relación varón/mujer	2:1	1:4
Atopia	+	—
Anormalidad de la función pulmonar relacionada con la duración de los síntomas	+	—
Obstrucción vía aérea	++	+++
Inflamación pulmonar	+++	++
Inflamación por eosinófilos	+	+
Inflamación por neutrófilos	+	+
Inflamación linfocitos/mastocitos	+	—
Respuesta a esteroides	+	+/-

responde a corticoides o de una inflamación de la vía aérea diferente a la que se asocia con el asma<sup>7</sup>. En el estudio realizado por Payne se evaluaron los niveles de FE<sub>NO</sub> en 23 niños con ACD, y se encontró que los niveles de ésta eran mayores en estos pacientes con respecto a los controles. Además, la concentración de FE<sub>NO</sub> cayó tras la administración de prednisolona, y se acompañó de un aumento del pico de flujo matinal. Se encontró un subgrupo de pacientes en los que la concentración de FE<sub>NO</sub> permaneció elevada a pesar del tratamiento con prednisolona. Otro subgrupo tenía niveles normales de FE<sub>NO</sub> antes y después del tratamiento. Las conclusiones de este estudio apoyan la evidencia de la existencia de diferentes fenotipos de ACD<sup>7</sup>.

En biopsias bronquiales en niños con ACD, a pesar del tratamiento con glucocorticoides inhalados (GCI), se encuentran niveles elevados de eosinófilos y neutrófilos<sup>8</sup>. Parece que la inflamación asmática en el niño mayor está mediada por el linfocito Th2 y conducida por el eosinófilo, pero con estudios sobre resultados de lavado broncoalveolar (LBA), esputo inducido y biopsia bronquial se demuestra que esto no es así hasta en un 50% de los casos<sup>8</sup>.

El remodelado de la vía aérea ocurre en adultos con asma y el engrosamiento de la membrana basal reticular es patognomónico. Un estudio de Payne<sup>9</sup> analizó mediante microscopio electrónico el engrosamiento de la membrana basal para comparar lo que sucedía en niños y adultos con ACD a los que se había tratado con esteroides. Se demostró que este engrosamiento era igual en niños con asma grave que en adultos asmáticos, y mayor que en controles sanos. Además, se vio que este engrosamiento no estaba asociado con la edad, la presencia o duración de la sintomatología, la función pulmonar o la inflamación eosinofílica de la vía aérea<sup>9</sup>.

Hay importantes diferencias entre el asma grave de los niños y el asma grave en los adultos (tabla 2)<sup>10,11</sup>.

### Asma de control difícil. Valoración inicial

En la aproximación diagnóstica al ACD será importante responder inicialmente una serie de preguntas. ¿Se está realmente delante de un asma? ¿La dosis, la vía y el cumplimiento del tratamiento son adecuados? ¿Existen otras enfermedades añadidas que pueden agravar el asma y explicar la mala respuesta al tratamiento? ¿Hay factores medioambientales no controlados? ¿Existen aspectos psicológicos no valorados?<sup>6,12</sup>.

**Tabla 3** Enfermedades que pueden cursar con sibilancias o diagnosticarse como asma en el niño

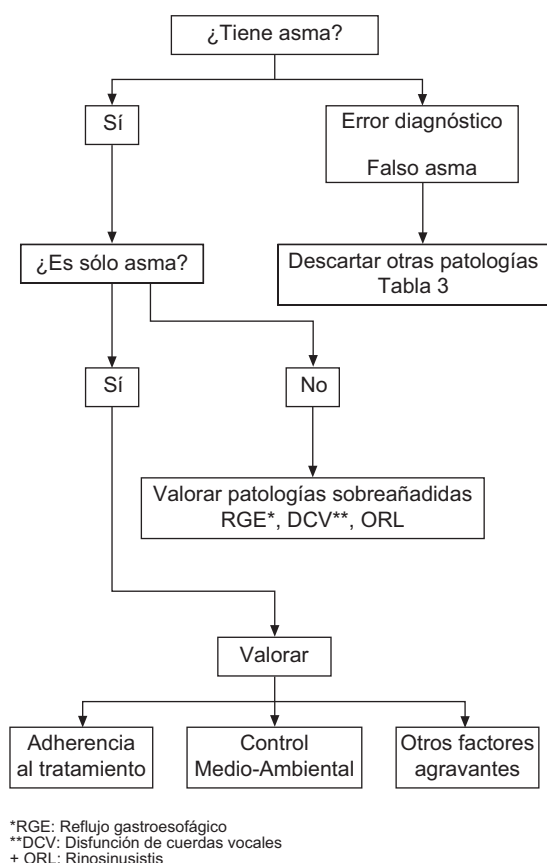
<p><b>Alteraciones de las vías aéreas superiores</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anomalías congénitas de la región laríngea: laringomalacia, parálisis de cuerdas vocales, angiomas laríngea</li> <li>• Disfunción de cuerdas vocales</li> <li>• Membranas laríngeas</li> </ul> <p><b>Obstrucción de las grandes vías aéreas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anomalías congénitas de la tráquea y bronquios principales: traqueomalacia, broncomalacia, estenosis traqueal o bronquial</li> <li>• Anillos vasculares</li> <li>• Cuerpo extraño en tráquea o bronquios</li> <li>• Adenopatías o tumores</li> </ul> <p><b>Obstrucción de las pequeñas vías aéreas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bronquiolitis viral</li> <li>• Fibrosis quística</li> <li>• Displasia broncopulmonar</li> <li>• Discinesia ciliar primaria</li> <li>• Cardiopatías</li> <li>• Malformaciones pulmonares congénitas</li> <li>• Bronquiectasias</li> <li>• Bronquiolitis obliterante</li> <li>• Tumores endobronquiales</li> </ul> <p><b>Otras</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reflujo gastroesofágico</li> <li>• Síndromes aspirativos</li> <li>• Incoordinación de la deglución</li> <li>• Inmunodeficiencia</li> <li>• Tos psicógena</li> <li>• Úvula que contacta con la epiglotis</li> </ul>
---

En un niño con clínica indicativa de asma que no responda adecuadamente al tratamiento se debe, en primer lugar, hacer un diagnóstico diferencial exhaustivo<sup>13</sup>, que permita descartar las enfermedades referidas en la tabla 3. Los estudios necesarios se indicarán de acuerdo con la clínica del paciente o del diagnóstico de sospecha.

Una vez confirmado el diagnóstico de asma por exclusión de otras enfermedades será necesario comprobar que las medidas de control ambiental y el tratamiento se están siguiendo adecuadamente (fig. 1).

#### 1. Diagnóstico incorrecto

Lo primero que se debe pensar ante un niño con sintomatología asmática grave y mala respuesta al tratamiento es si se trata de una verdadera asma. El diagnóstico de asma en el niño se basa en la historia clínica y la evidencia de variabilidad y reversibilidad de la obstrucción bronquial<sup>3</sup>. Además, se debe hacer un diagnóstico diferencial con otras enfermedades que presentan los mismos síntomas, y es un gran reto distinguirlas<sup>14-16</sup> (tabla 3). Ese diagnóstico diferencial debe realizarse según la zona geográfica en la que nos movamos; por ejemplo, en zonas de baja incidencia de tuberculosis, pensar en ésta como causa de sibilancias



**Figura 1** Algoritmo de estudio. Causas de asma de control difícil.

persistentes de mala evolución no será el primer diagnóstico diferencial para considerar<sup>17</sup>.

Las malformaciones congénitas que provocan una obstrucción de la vía aérea, superior (p. ej., estenosis subglótica) o inferior (p. ej., broncomalacia o anillos vasculares), tienen síntomas similares, como aparición precoz de sibilancias, estridor, dificultad para la deglución y crisis de sofocación con la alimentación. Aunque la incidencia de traqueomalacia y broncomalacia es relativamente baja, la forma más frecuente de presentación es con tos, disnea, infecciones recurrentes de la vía aérea inferior y sibilancias, muy compatibles con el diagnóstico de asma<sup>17-20</sup>. De hecho, el 40% de los niños de una serie con traqueo-broncomalacia estaban diagnosticados de asma<sup>19</sup>.

Las sibilancias asociadas con infecciones frecuentes de la vía aérea inferior pueden indicar fibrosis quística o inmunodeficiencia. La discinesia ciliar primaria puede presentarse con un historial de disnea sin causa aparente y obstrucción nasal desde el nacimiento.

La disfunción de las cuerdas vocales se define como una aducción paradójica de las cuerdas vocales durante la inspiración, la espiración o ambas, lo que produce una obstrucción de la vía respiratoria. De forma característica, aparece en mujeres entre 20 y 40 años, pero puede aparecer en la infancia, sobre todo en niños mayores y adolescentes. El síntoma predominante es estridor con disnea, opresión torácica, tos y, a veces, sibilancias. Los síntomas pueden confundirse con asma, en concreto con asma inducida por

ejercicio, o pueden coexistir con el asma<sup>21</sup>. Se han descrito 2 fenotipos de disfunción de cuerdas vocales<sup>22</sup>. El primero ocurre espontáneamente con disnea y estridor inspiratorio (a veces descrito como sibilancias) de forma súbita, y suele ser un cuadro aparatoso, que induce acudir a urgencias. El segundo fenotipo ocurre sólo ante el ejercicio (se confunde con un asma de esfuerzo).

El diagnóstico de disfunción de las cuerdas vocales debe sospecharse por el cuadro clínico y la falta de respuesta al tratamiento habitual. La espirometría forzada puede ser normal en la fase asintomática, pero en el momento de la crisis tiene una morfología característica: aplanamiento de la curva inspiratoria de flujo volumen, que evidencia la obstrucción al flujo aéreo extratorácico, con limitación adicional al flujo espiratorio. El diagnóstico definitivo se realizará mediante la laringoscopia<sup>22</sup>.

Otras causas que pueden confundirse con el ACD son los casos de aspiración de cuerpos extraños<sup>23,24</sup>.

## 2. Enfermedad sobreañadida

Se debe investigar la posible existencia de factores que estén agravando la sintomatología (tabla 4). Hay muy pocos estudios que han relacionado de forma sistemática si determinada enfermedad añadida puede ser causa de un ACD. Sin embargo, hasta en un 32% de los casos de ACD se ha encontrado enfermedad sobreañadida<sup>25</sup>. Este es un campo algo controvertido y varios son los problemas para considerar: el reflujo gastroesofágico (RGE), la enfermedad de la vía aérea superior, la rinitis alérgica, el síndrome de apneas-hipopneas obstructivas del sueño (SAHOS), la obesidad y la alergia alimentaria.

El RGE provoca aspiración de fluidos en la vía aérea, causa tos y sibilancias; puede diagnosticarse falsamente como asma o puede agravar el asma, con episodios de tos y dificultad respiratoria especialmente nocturnos. Las cifras de prevalencia de RGE en niños asmáticos pueden llegar al 60%<sup>26</sup>. La investigación de la presencia de esta enfermedad en los niños asmáticos mal controlados debe tenerse en cuenta, y si bien los pacientes con asma y RGE muestran un peor control del asma, no está del todo claro que el tratamiento del reflujo mejore el asma<sup>27,28</sup>.

La relación entre RGE y sibilancias es compleja y puede obedecer a los siguientes factores:

- El RGE puede causar sibilancias, como resultado directo de la aspiración a pulmón o de forma secundaria a la acidificación del esófago inferior que provoca un empeoramiento del reflejo de la hiperrespuesta bronquial.
- El RGE puede ser transitorio y aparecer sólo en el momento de la exacerbación asmática y agravarla.
- La propia asma puede condicionar un RGE a consecuencia de los cambios en la presión intratorácica.
- El RGE puede ser asintomático, sin relación alguna con el asma.

Recientemente, se ha puesto de manifiesto que las infecciones del área otorrinolaringológica (ORL) son más frecuentes entre los niños asmáticos que en los controles<sup>29</sup>, y que la hiperreactividad bronquial mejora ostensiblemente en los niños asmáticos cuya sinusitis es tratada<sup>30</sup>. Parece, por tanto, que en los niños asmáticos existe una mucosa nasal más susceptible de infectarse y que —a su vez— esta

**Tabla 4** Factores y enfermedades que pueden contribuir a un control insuficiente del asma (falsa asma de control difícil)

**Enfermedad sobreañadida: factores asociados al asma que lo agravan (comorbilidad)**

- RGE
- *Enfermedades de la vía aérea superior*
  - Sinusitis
  - Rinitis
  - SAHOS
- *Enfermedades sistémicas*
  - Tirotoxicosis
  - Síndrome carcinóide
  - Vasculitis
- *Infecciones respiratorias*
  - Virales
  - *Mycoplasma*

**Factores ambientales**

- *Alérgenos desconocidos*
- *Polución ambiental*
  - Tabaquismo
  - Mascotas
  - NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, CO
- *Exposición ocupacional*

**Cumplimiento inadecuado del tratamiento (más frecuente)**

- *Adherencia al tratamiento*
- *Conocimientos sobre sistemas de inhalación*

**Resistencia a corticoides**

**Otros**

- *Factores psicológicos*
- *Consumo de fármacos*
  - Betabloqueantes
  - AAS
  - AINE
- *Factores genéticos*
- *Mal percibidores*

AAS: ácido acetilsalicílico; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; CO: monóxido de carbono; NO<sub>2</sub>: óxido de nitrógeno; RGE: reflujo gastroesofágico SAHOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño; SO<sub>2</sub>: dióxido de azufre.

infección puede empeorar el asma subyacente, con independencia de la existencia o no de un “reflejo nasosinu-bronquial”.

Igualmente, en los pacientes con asma y rinitis, estacional o perenne, su adecuado tratamiento mejora los síntomas de asma<sup>31</sup>. La rinitis alérgica es un proceso que coexiste habitualmente con el asma. No está claro si el tratamiento

de la rinitis mejora el asma, aunque parece razonable tratar la rinitis alérgica por ella misma, y si se obtiene el beneficio adicional de una disminución de la gravedad del asma, mucho mejor<sup>17</sup>.

La relación entre ACD y SAHOS se conoce mal. Puede que contribuya a la inflamación de la vía aérea<sup>17</sup> de tipo neutrofílica<sup>32</sup>, pero el papel del SAHOS en el ACD no está claro en la actualidad.

La obesidad y su relación con el asma es cada vez más interesante. Los aumentos en el índice de masa corporal se han asociado con un aumento en la incidencia de asma, aunque los mecanismos no son claros<sup>33</sup>. La primera limita las inspiraciones profundas y el niño obeso probablemente experimenta más disnea con el ejercicio, independientemente de la situación basal de su asma. De todas formas, la pérdida de peso siempre es aconsejable en estos casos y puede condicionar una mejoría de los síntomas<sup>17</sup>, así como de la función pulmonar, la morbilidad y el estado de salud<sup>34</sup>.

El papel de la alergia alimentaria es muy debatido. La alergia a alimentos es muy común en niños con asma grave, pero no está claro si esa alergia tiene un papel causal en la gravedad del asma o simplemente es un marcador más de una predisposición genética subyacente de gravedad de su alergia<sup>35,36</sup>. También conviene constatar que en algunos casos la alergia alimentaria se ha asociado con el ACD, especialmente en edades tempranas de la vida<sup>37,38</sup>.

No debemos olvidar las infecciones por gérmenes atípicos (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, etc.) que pueden agravar un asma y simular un ACD<sup>39</sup>. El médico debe sospechar estas infecciones y tratarlas.

**3. Factores ambientales. Entorno adverso**

La presencia de agentes alérgicos desconocidos a los que el niño es sensible, polución del aire, tanto del aire libre como doméstico, el humo del tabaco y estrés psicosocial pueden, individualmente o en combinación, hacer al asma difícil de controlar.

La exposición repetida a agentes alérgicos en individuos sensibles incrementa la reactividad bronquial, disminuye la afinidad de los receptores de los glucocorticoides y puede, por lo tanto, incrementar la vulnerabilidad a los ataques de asma y reducir la respuesta a los esteroides<sup>40,41</sup>. La peor evolución del asma de los niños alérgicos expuestos a mayores dosis de alérgenos, incluyendo ingresos hospitalarios, visitas a urgencias y días de colegio perdidos es un hallazgo evidente en diversos estudios<sup>42</sup>. Aunque las medidas de control de ácaros no parecen tener un gran impacto sobre la evolución de los niños con asma, la importancia de los hongos en las viviendas o los alérgenos dependientes de las mascotas se ha puesto de manifiesto en varios estudios<sup>43</sup>.

La polución del aire puede influir en la gravedad del asma de 2 formas: por efecto irritante directo, que causa inflamación de la vía respiratoria y aumento de la respuesta bronquial, o por alteración de la respuesta inmunitaria a los alérgenos del entorno. Los niños que viven en zonas con mucha polución tienen ataques de asma más asiduamente que aquellos que viven en zonas de baja polución<sup>44</sup>.

Es fundamental considerar el tabaquismo en casos de ACD<sup>1,44</sup>. Fumar se asocia con una reducción de las probabilidades de control completo del asma, dado que reduce la eficacia clínica de los GCI u orales<sup>45</sup> al condicionar una resistencia secundaria a éstos<sup>46-50</sup>. En diversos estudios

en los que se compararon 2 grupos de niños asmáticos, uno bien controlado y el otro no, y en los que no había diferencias en cuanto al número de alérgicos, el único factor que fue significativamente diferente entre ambos grupos fue el hábito de fumar dentro del hogar de alguno de los miembros de la familia<sup>46-49</sup>. Otros factores diferentes entre ambos grupos, pero que no llegaron a ser significativos, fueron la presencia de mascotas de pelo o pluma y la existencia de manchas de humedad en las casas de los niños peor controlados. El humo del tabaco es uno de los factores de riesgo de asma mal controlada más importante, y se ha comprobado que los niños cuyos padres fuman tienen síntomas más graves<sup>44</sup>. Este riesgo se ve aun más incrementado en los adolescentes asmáticos que adquieren el hábito de fumar.

Los contaminantes tanto extradomiciliarios como intradomiciliarios son también un factor que puede hacer que un asma sea más difícil de controlar. Por ejemplo, el óxido de nitrógeno (NO<sub>2</sub>), el dióxido de azufre (SO<sub>2</sub>), el monóxido de carbono (CO) y el ozono se han relacionado tanto con la mortalidad por asma como con los ingresos hospitalarios<sup>51</sup>.

Las alteraciones psicológicas, tanto a nivel familiar como individual, conllevan un empeoramiento de los síntomas y un incremento en la necesidad de medicación, y suponen también una barrera para la educación sobre asma y la adherencia al tratamiento. Existen factores psicosociales que pueden afectar a la percepción del control del asma e influir negativamente en la actitud hacia el tratamiento y el autotratamiento. Hay que considerar que un asma que mejora los fines de semana y empeora el domingo por la tarde indica la posibilidad de problemas escolares importantes<sup>17</sup>.

La tos psicógena se trata frecuentemente como un asma. Suele presentarse en niños escolares y adolescentes, generalmente tras un proceso infeccioso, a veces banal. La tos suele desaparecer durante el sueño, dura semanas (a veces meses) y es refractaria a todo tipo de tratamiento y debe siempre incluirse en el diagnóstico diferencial del ACD<sup>16,52</sup>.

También se ha descrito el diagnóstico de asma en niños con hiperventilación y con ansiedad<sup>53,54</sup>.

#### 4. Cumplimiento inadecuado del tratamiento

Los estudios de seguimiento de cumplimentación tanto objetivos como “a ciegas” revelan unos valores muy bajos de adherencia<sup>55</sup>. En un estudio se puso de manifiesto que los niños que tenían una exacerbación candidata de una tanda de corticoides orales difirieron ostensiblemente del grupo de niños que no lo requirió, en lo que se refiere a la adherencia al tratamiento seguida por dispositivos electrónicos: la mediana de adherencia a los GCI fue del 13,7% en los que experimentaron una exacerbación, y fue del 68,2% en los que no la experimentaron. En el mismo estudio se puso de manifiesto que la media de uso de GCI recogida en un diario fue del 95%, pero sólo fue del 58% cuando se controló con un inhalador de dosis medida (MDI) con monitorización electrónica<sup>56</sup>. Estudios posteriores confirman estos hallazgos<sup>57,58</sup>. La falta de adherencia a los regímenes terapéuticos es muy frecuente en los pacientes asmáticos, aunque su relación con el control del asma es compleja<sup>58</sup>, y está relacionada con la duración del tratamiento, la edad del niño, etc<sup>58,59</sup>. Sabemos que la cumplimentación del tratamiento se asocia a un mejor control del asma<sup>58</sup>.

#### 5. Otros factores intercurrentes

Entre los factores intercurrentes que pueden agravar el asma y dificultan su control está el consumo de determinados fármacos desencadenantes, aunque este aspecto es más relevante en el adulto<sup>1,2</sup> que en el niño; debe interrogarse al paciente asmático acerca de los medicamentos que consume, con especial hincapié en: a) betabloqueantes, que tanto por vía oral como tópica (conjuntival) pueden originar broncoespasmo o aumentarlo en pacientes con asma, y b) ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos que están contraindicados en asmáticos que presentaron episodios previos de intolerancia y se recomienda evitarlos en los asmáticos, puesto que son susceptibles de tener exacerbaciones en relación con estos fármacos.

### Estrategia diagnóstica en el asma de control difícil. Protocolo de actuación

Hablaremos de verdadera ACD cuando una vez confirmado el diagnóstico de asma y descartados otros posibles diagnósticos, ésta haya recibido un adecuado tratamiento para su grado de gravedad (dosis y vías de administración) y su control no sea el adecuado<sup>60,61</sup>.

Esta enfermedad no supone más de un 5% de la población asmática general<sup>62,63</sup>, y la frecuencia de ACD en niños no se conoce con precisión. En un estudio<sup>64</sup> se estima una incidencia de alrededor del 5% en niños con asma de control deficiente o crisis graves. Esta enfermedad, a pesar de su baja frecuencia, supone un gran impacto sanitario con una elevada utilización de recursos, que precisa el uso de complejos regímenes de tratamiento, gran número de consultas al especialista y frecuentes ingresos hospitalarios.

Para el estudio del ACD, una vez descartados otros diagnósticos y factores agravadores se proponen diferentes aproximaciones; una de las más aceptadas es el protocolo de estudio recomendado por el Royal Brompton Hospital para niños mayores de 5 años sobre la base de la respuesta a los corticoides sistémicos durante 2-4 semanas (por vía oral con controles de niveles de cortisol que aseguren el cumplimiento<sup>5</sup>, o más recientemente por vía intramuscular con triamcinolona acetónido<sup>17,65</sup>). En éste se comprobaría la respuesta clínica del funcionalismo respiratorio y de los biomarcadores de inflamación bronquial (FE<sub>NO</sub>, eosinófilos en esputo inducido, biopsia bronquial, LBA) previamente analizados y tras las 4 semanas de tratamiento.

Según este protocolo, se incluiría al paciente tras una extensa revisión del diagnóstico (asma grave) y del grado de cumplimiento del tratamiento (adecuado) y si se comprueba la falta de control de los síntomas, para lo que se programarían, a continuación, 3 visitas (tabla 5).

#### Primera visita

En esta visita se valorarían de nuevo los síntomas y, de ser persistentes (puntuación de control de asma), se podría realizar una visita a la escuela y al domicilio (para valorar cumplimiento de la medicación, factores agravantes ambientales, trastornos psicosociales, grado de absentismo escolar, etc.); se realizaría una espirometría, una prueba broncodilatadora y la determinación de biomarcadores no invasivos de inflamación, como la determinación de la FE<sub>NO</sub> y

**Tabla 5** Protocolo de estudio del asma de control difícil

	Visita 1	Visita 2 (si no hay mejoría)	Visita 3 (4 semanas más tarde)
Evaluaciones clínicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prueba de control del asma</li> <li>• Visita domiciliaria de enfermera</li> <li>• Visita escolar</li> <li>• Acceso a registros de médico general</li> <li>• Evaluación psicológica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prueba de control del asma</li> <li>• Evaluar síntomas, flujo máximo diario</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prueba de control del asma</li> <li>• Evaluar síntomas, flujo máximo diario</li> <li>• Clasificar según respuesta a los esteroides en parcial o sin respuesta</li> </ul>
Mediciones fisiológicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Espirometría con respuesta a agonistas <math>\beta_2</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Espirometría con respuesta a agonistas <math>\beta_2</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Espirometría con respuesta a agonistas <math>\beta_2</math></li> </ul>
Pruebas no invasivas de inflamación y otros marcadores	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Esputo inducido</li> <li>• FE<sub>NO</sub> (flujo variable)</li> <li>• RAST o <i>prick-test</i> a neuroalérgenos y alimentos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Esputo inducido</li> <li>• FE<sub>NO</sub> (flujo variable)</li> <li>• Niveles de prednisona y teofilinas si estuviese indicado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Esputo inducido</li> <li>• FE<sub>NO</sub> (flujo variable)</li> </ul>
Estudios invasivos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cotinina en orina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Broncoscopia, lavado broncoalveolar y biopsia bronquial</li> <li>• Triamcinolona intramuscular</li> <li>• Estudio de pH esofágico</li> </ul>	

Tomado y modificado de Bush A. Asma grave en niños. En: Cobos N, Pérez-Yarza E.G., editores. Tratado de Neumología Infantil. Majadahonda (Madrid): Ergon; 2009. p. 715–30. (Autorizada su reproducción).

FE<sub>NO</sub>: fracción exhalada de óxido nítrico; RAST; radioalergosorbent.

la celularidad del esputo inducido. Si no se han hecho recientemente, se realizan test radioalergosorbente (RAST) o pruebas cutáneas a aeroalérgenos y alimentos. Se toma muestra de saliva para medir cotinina y se insiste en la necesidad de cumplir el tratamiento ajustándolo a la gravedad y grado de no control de la enfermedad.

### Segunda visita

A las 2-4 semanas, si no hay mejoría, ya con el paciente ingresado se volvería a revisar el diario de síntomas, la función pulmonar y los biomarcadores de inflamación. En esta fase se realizaría también broncoscopia, biopsia bronquial y LBA. Se toman muestras de sangre para pruebas de función inmunitaria si no se han realizado con anterioridad, y cuantificación de niveles de prednisona y teofilina si el niño está tomando estos fármacos. A continuación, se administra una sola inyección intramuscular de triamcinolona (40–80 mg) y finalmente se realiza pH-metría esofágica. Si es preciso, se completa el estudio aprovechando el ingreso con tomografía computarizada de alta resolución (TCAR).

### Tercera visita

A las 4 semanas se valora la respuesta a la triamcinolona, y se aplican puntuaciones de control de síntomas, respuesta de la

función pulmonar (limitación persistente al flujo aéreo, respuesta a la prueba broncodilatadora) y la respuesta de los biomarcadores de la inflamación (celularidad del esputo inducido y determinación de la FE<sub>NO</sub>). Según la respuesta clínica, funcional e inflamatoria se definen los diferentes fenotipos de ACD.

Este protocolo se ha validado éticamente y desde el punto de vista de la seguridad en anteriores estudios<sup>5</sup>.

### Fenotipos de asma de control difícil

Hablaremos de fenotipo frente a aquel conjunto de características clínicas o anatomopatológicas que tienden a ir asociadas y que son útiles en algún sentido para entender la fisiopatología o mejorar la respuesta al tratamiento de una enfermedad.

Los componentes básicos que pueden caracterizar un fenotipo de asma son la extensión y naturaleza de la inflamación, el grado de hiperreactividad bronquial y la extensión de la obstrucción al flujo aéreo, su irreversibilidad y persistencia.

Hay muchos mecanismos de *inflamación* de la vía aérea, potencialmente diferentes. Asumir que sibilancias es igual a inflamación eosinófila de la vía aérea o incluso necesariamente inflamación de cualquier tipo, puede ser un error. Aunque tradicionalmente, y especialmente en el asma del niño mayor, la inflamación asmática se ha considerado como

mediada por el linfocito Th2 y conducida por el eosinófilo, estudios sobre resultados de LBA, biopsia bronquial y esputo inducido demuestran que hasta en un 50% de los casos puede ser asma no predominantemente eosinofílico. Los niños con ACD son un grupo muy heterogéneo de pacientes, con caracterización, tratamiento y seguimiento difíciles, pero puede orientarse de forma aproximada con marcadores no invasivos de la inflamación<sup>66,67</sup>. Si para el tratamiento del ACD sería mejor utilizar valores de referencia o los perfiles personales, aún se está por aclarar<sup>68</sup>. No siempre en este grupo de pacientes niveles elevados de FE<sub>NO</sub> son buenos predictores de eosinofilia en esputo<sup>9,66</sup>.

La hiperreactividad bronquial (HRB) en el modelo tradicional se considera como otra de las características definitorias de asma secundaria a la inflamación y causante de los síntomas. Pero es conocido que no siempre hay buena correlación individual entre la gravedad y la HRB. Las diferentes pruebas de hiperreactividad (ejercicio, provocación con alérgenos, metacolina, etc.) pueden tener diferentes correlaciones con los síntomas y la inflamación. Se observa poca correlación con la eosinofilia, y más habitualmente es un fenómeno de superposición.

La limitación persistente al flujo aéreo puede deberse a la reducción anatómica del calibre de la vía aérea por sucesos ocurridos antenatalmente o posnatalmente. Antenatalmente, parecen tener importancia el hábito de fumar materno, la atopía materna y la hipertensión materna durante el embarazo. En un estudio se indica que las anomalías en la circulación fetoplacentaria que ocurren en embarazadas hipertensas y diabéticas pueden dañar la vía aérea fetal. Otra posible explicación es que la hipertensión en el embarazo puede condicionar una restricción en el crecimiento fetal y, por lo tanto, una disminución de la vía aérea<sup>69</sup>. Posnatalmente, la bronquiolitis obliterante secundaria a infecciones virales, RGE o aspiraciones repetidas son

las causas más frecuentes de limitación persistente al flujo aéreo.

Una vez aplicado el protocolo de estudio del Royal Bronton Hospital y según la respuesta clínica, funcional e inflamatoria, se definen los diferentes fenotipos de ACD que a continuación se detallan (fig. 2).

- **Asma de control difícil sensible a los corticoides**  
Probablemente el fenotipo más frecuente. El paciente tras el tratamiento con corticoides está asintomático, con función pulmonar normal y sin signos de inflamación de la vía aérea ni en los biomarcadores ni en la biopsia bronquial.
- **Asma de control difícil eosinofílico resistente a corticoides**  
Pacientes sintomáticos después de asegurar el tratamiento corticoideo y que presentan inflamación predominantemente eosinofílica. Es en este grupo donde se encuentran anomalías en la unión con el receptor de los corticoides y translocaciones del receptor citoplasmático al núcleo. Las posibles causas de resistencia son controvertidas, aunque se cree que la falta de adherencia al tratamiento la puede favorecer. La deficiencia congénita de receptores, con un descenso del número de éstos, es muy rara. La resistencia secundaria es mucho más común. En ésta observamos un número normal o aumentado de receptores, pero con una reducida afinidad por los corticoides. Una de las posibles causas, como se ha comentado con anterioridad, puede ser la persistente y a veces inadvertida exposición a alérgenos en pacientes sensibilizados, lo que causaría a partir de los linfocitos T una liberación de interleucinas 2 (IL-2) e interleucinas 4 (IL-4), que modularían esta resistencia<sup>40,41</sup>. Otra causa de resistencia secundaria a los esteroides es la exposición pasiva al humo del tabaco. Una serie de

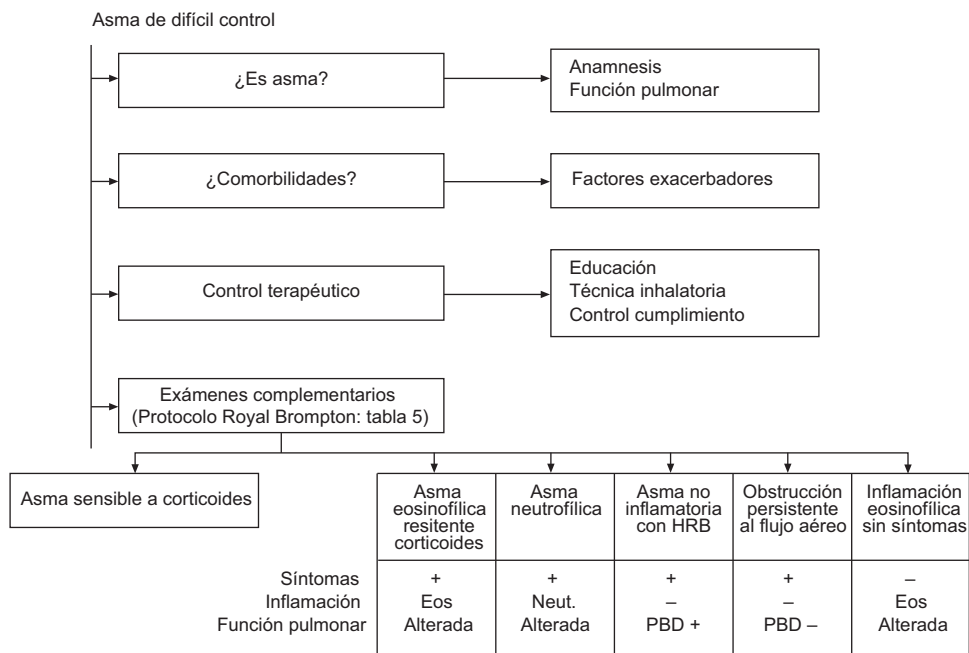


Figura 2 Estrategia diagnóstica del asma de control difícil.



estudios en adultos asmáticos fumadores ha demostrado beneficios inferiores del tratamiento con GCI y orales frente a un grupo de asmáticos no fumadores<sup>70,71</sup>. El mecanismo puede radicar en la inducción de liberación de citoquinas proinflamatorias por activación del factor de transcripción nuclear kappa B (NF- $\kappa$  B)<sup>72</sup>. Los datos en niños son mucho más escasos, pero parece probable que la exposición pasiva al humo del tabaco induzca resistencia a los esteroides.

Otra posible causa de resistencia, y no necesariamente excluyente de las anteriores, es el cambio en el fenotipo de una subunidad del receptor para los corticoides que podría condicionar una disminución en su afinidad por éstos. El papel que pueden desempeñar algunas infecciones latentes aún se está por dilucidar.

- **Asma de control difícil con inflamación eosinofílica sin síntomas**

Este fenotipo se ha descrito mejor en adolescentes no cumplidores, que tienen un estilo de vida prácticamente normal y se les podría dar el alta en cualquier consulta externa. Sin embargo, una investigación más detallada demuestra una inflamación eosinofílica persistente en la biopsia bronquial<sup>5</sup>. La interpretación de estos hallazgos, en general, es una conjetura y las recomendaciones terapéuticas son difíciles de realizar. Es posible que los eosinófilos provoquen una inflamación subclínica que pueda ser causa de remodelado precoz o de posterior evolución a la limitación persistente del flujo aéreo<sup>5</sup>.

- **Asma de control difícil resistente a corticoides con inflamación neutrofílica**

Estos pacientes están con síntomas, los biomarcadores de inflamación para el eosinófilo son negativos y se encuentra inflamación en el esputo inducido y la biopsia bronquial por el neutrófilo<sup>73,74</sup>. No queda claro aún el papel del neutrófilo en este fenotipo: si realmente tiene un papel central en la fisiopatología o sencillamente es un reflejo del efecto de tratamientos prolongados con corticoides que prolongarían la supervivencia de los neutrófilos y retrasarían su apoptosis. Otras hipótesis abogarían porque su presencia fuera secundaria a un estímulo desconocido, como una posible infección oculta. En la actualidad hay pocos trabajos que han demostrado que la disminución de neutrófilos en la vía aérea condiciona una mejora en la gravedad del asma, aunque la experiencia de diferentes grupos así lo hace pensar.

- **Asma de control difícil con hiperreactividad persistente no inflamatoria**

Los niños con este fenotipo persisten con síntomas, no se les encuentra ningún signo de inflamación y característicamente tienen una función pulmonar con una marcada reversibilidad a la broncodilatación. Los mecanismos fisiopatológicos de este grupo no están claros y tampoco el continuar tratándolos con antiinflamatorios<sup>73,74</sup>.

- **Asma de control difícil con limitación persistente del flujo aéreo**

Puede formar parte de otros fenotipos descritos o presentarse como tal de forma individualizada. Se caracterizaría por una obstrucción bronquial no reversible, ausencia de inflamación y ausencia de cambios en la función pulmonar tras el tratamiento con corticoi-

des. Causas frecuentes de este fenotipo son la bronquiolitis obliterante, el RGE o las aspiraciones graves. Menos frecuentemente pueden ser también causa el rechazo a un trasplante, reacciones a fármacos y enfermedades vasculares del colágeno. En general, son pacientes a los que se les ha ido escalando el tratamiento y “lo llevan todo”. Es posible que el tratamiento pueda reducirse hasta que se observe evidencia de inflamación o hiperreactividad bronquial. Frecuentemente nos podremos sorprender de que el tratamiento prácticamente puede discontinuarse por completo.

Aunque no está claro con qué frecuencia hay que revisar el tipo de fenotipo del niño con ACD ni qué significado pueden tener esos cambios, lo que sí se sabe es que puede cambiar y que hay que ajustar el tratamiento a la nueva situación. Hasta un 40% de los niños cambia de fenotipo tras un seguimiento de un año<sup>75</sup>.

## Tratamiento del asma de control difícil

Básicamente, el tratamiento del asma está dirigido a reducir la inflamación y a mejorar los síntomas del paciente. Por eso, los pilares básicos son los fármacos antiinflamatorios y los broncodilatadores. Numerosos estudios controlados han demostrado que la mayoría de los pacientes asmáticos son capaces de alcanzar un control muy aceptable de la enfermedad y que pueden disfrutar de una vida normal con dosis moderadas de medicación<sup>76</sup>. Pero, por otra parte, sigue existiendo un pequeño número de enfermos asmáticos que presentan síntomas persistentes y exacerbaciones frecuentes, a pesar de recibir tratamiento continuo, intensivo y con altas dosis.

Afortunadamente, el número de niños que precisa dosis mayores de 400–500  $\mu$ g/día de fluticasona es pequeño, ya que la mayor parte del efecto terapéutico se alcanza con dosis de 100–250  $\mu$ g/día, y el máximo efecto se alcanza con dosis de alrededor de 500  $\mu$ g/día<sup>77</sup>. Sin embargo, estos hallazgos están limitados por la ausencia de estudios dosis-respuesta con dosis superiores a 500  $\mu$ g/día de fluticasona. De cualquier manera, estas observaciones muestran que todo niño que precise dosis superiores a 800  $\mu$ g/día de budesonida o equivalente requiere, como ya se ha comentado anteriormente, una cuidadosa evaluación<sup>5</sup>.

En la última actualización de la guía World Health Organization/Global Initiative for Asthma (WHO/GINA)<sup>1</sup>, el asma se clasifica en 5 estadios de gravedad. A la mayoría de los pacientes se los puede incluir en alguno de los 4 niveles inferiores. En los pacientes con asma grave, clasificados como nivel 5 de la GINA, se recomienda iniciar tratamiento diario con dosis bajas de glucocorticoides orales. Sin embargo, la elevada frecuencia de efectos adversos graves asociados al tratamiento con glucocorticoides orales ha motivado la realización de numerosas investigaciones, que durante los últimos 30 años han buscado tratamientos alternativos, denominados genéricamente “agentes ahorradores de corticoides”<sup>78,79</sup>. Antes del abordaje del tratamiento fenotípico del ACD sería conveniente analizar de qué agentes ahorradores de corticoides disponemos en la actualidad.

## Fármacos ahorradores de glucocorticoides

Esta forma de tratamiento puede estar indicada en el asma resistente a los glucocorticoides inhalados (GCI) o sensible a éstos, pero que precise dosis inaceptablemente altas para obtener un control adecuado.

### 1. Glucocorticoides inhalados en altas dosis

Los pacientes con ACD deberían recibir dosis máximas de GCI. Hay evidencia suficiente para afirmar que el uso regular de GCI se asocia con disminución del riesgo de muerte por asma<sup>80</sup>. Además, varios estudios aleatorizados han mostrado que el uso de dosis altas de GCI (2.000 µg/día de fluticasona<sup>81</sup>, 400–800 µg/día de mometasona<sup>82</sup>, 800–1.600 µg/día de budesonida<sup>83</sup>) permite reducir o suspender la dosis de glucocorticoides orales con una frecuencia significativamente mayor que cuando se utilizan dosis bajas. Sin embargo, uno de los puntos más polémicos del tratamiento del asma es la utilidad de continuar aumentando la dosis de GCI, una vez alcanzadas dosis elevadas, por el riesgo de efectos secundarios<sup>84</sup>. En la última actualización de la guía británica para el tratamiento del asma, se recomienda que los niños tratados con dosis superiores o iguales a 800 µg de beclometasona o equivalente lleven consigo unas recomendaciones escritas que indiquen la reposición con esteroides sistémicos en caso de un proceso intercurrente grave<sup>85</sup>.

La utilización de dosis elevadas de GCI, concretamente budesonida y beclometasona, mediante nebulización, se ha evaluado en el tratamiento del ACD. La eficacia de la nebulización parece semejante a la encontrada con dosis similares administradas mediante presurizador y cámara espaciadora<sup>86</sup>.

### 2. Broncodilatadores de acción prolongada

Los broncodilatadores de acción prolongada (LABA) (formoterol y salmeterol) se introdujeron en la década de 1980 en el tratamiento del asma, y actualmente su uso regular está recomendado en el tratamiento del asma moderada y grave, en combinación con GCI. Los efectos de los corticoides y los LABA en la obstrucción de la vía aérea pueden ser aditivos o incluso sinérgicos<sup>87,88</sup>. Numerosos estudios han documentado, en adultos, que la adición de LABA al tratamiento con GCI es más eficaz para alcanzar el control del asma que doblar la dosis de GCI<sup>89,90</sup>. La revisión de la evidencia actual, incluyendo estudios que comparan la combinación de GCI y LABA, con la combinación de GCI y antileucotrienos y con un incremento de la dosis de GCI, muestra que la combinación GCI-LABA se relaciona con mejor evolución de la función pulmonar, de los síntomas y del uso de broncodilatadores a demanda, que las otras alternativas mencionadas<sup>91,92</sup>. Una reciente revisión Cochrane concluyó que los LABA poseen un efecto ahorrador de glucocorticoides orales y que su uso permite reducciones de hasta el 57% de la dosis de GCI<sup>93</sup>. Muy recientemente se ha comprobado la no inferioridad de la combinación GCI-LABA frente a doblar la dosis de GCI en niños asmáticos de 4 a 11 años<sup>94</sup>.

Uno de los problemas encontrados con cierta frecuencia con el uso prolongado de agonistas  $\beta_2$  es la disminución

de respuesta clínica, probablemente atribuible al desarrollo de desensibilización del receptor (que parece prevenirse o revertir con el uso concomitante de GCI), o a polimorfismos genéticos del receptor  $\beta_2$ <sup>95</sup>.

### 3. Antileucotrienos

Los fármacos antileucotrienos están incluidos actualmente en numerosas guías como tratamiento coadyuvante en el asma grave<sup>1,84,85,96</sup>. Son especialmente eficaces en pacientes asmáticos con intolerancia a aspirina, un fenotipo claramente asociado con asma grave, así como en personas obesas, donde los GCI muestran una eficacia reducida<sup>97</sup>.

Sin embargo, hasta la fecha, muy pocos estudios han evaluado el uso de los antileucotrienos en el asma grave y generalmente se añaden a otros múltiples fármacos en los pacientes con asma grave, sin que exista una evidencia irrefutable de su beneficio. Muy recientemente, un estudio llevado a cabo por el National Heart, Lung and Blood Institute en 55 niños con asma moderada-grave no ha podido demostrar el supuesto papel ahorrador de corticoides del montelukast<sup>98</sup>.

El expert panel report 3 (EPR-3) recomienda como primera elección la combinación de GCI+LABA en el asma grave en niños mayores de 5 años. Si existe preocupación por la utilización de un LABA, se puede plantear el tratamiento combinado GCI+antileucotrieno, y suspender este último si no se observa mejoría<sup>99</sup>.

### 4. Antiinmunoglobulina E (omalizumab [Xolair<sup>®</sup>])

El omalizumab es el primer anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que se ha evaluado para el tratamiento de las enfermedades alérgicas de las vías aéreas y es, hasta la fecha, el tratamiento antiinflamatorio no basado en esteroides mejor documentado.

El tratamiento con antiinmunoglobulina E (anti-IgE) reduce los niveles séricos de IgE entre un 89 y un 99% de una manera dependiente de la dosis, y reduce la cantidad de mediadores que se liberan en respuesta a la exposición a un alérgeno<sup>100</sup>.

Se han realizado varios ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo en adultos asmáticos y sólo uno en niños. Los resultados muestran que omalizumab es eficaz en mejorar los síntomas y la calidad de vida relacionada con el asma, en reducir la dosis de GCI, la frecuencia de las exacerbaciones y las hospitalizaciones en los pacientes con asma alérgica<sup>101–106</sup>. Muy recientemente se ha evaluado el efecto del tratamiento con omalizumab en la frecuencia de exacerbaciones asmáticas en 419 pacientes de 12 a 75 años, con asma grave persistente no controlada a pesar de dosis altas de GCI y agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada<sup>107</sup>, con una disminución significativa en el número de exacerbaciones graves y en el número de visitas a urgencias en el grupo tratado con omalizumab. Busse et al<sup>108</sup> han mostrado la eficacia de omalizumab en la reducción de las exacerbaciones asmáticas con necesidad de glucocorticoides orales. También se ha comprobado el papel de omalizumab como ahorrador de glucocorticoides orales en pacientes asmáticos con asma grave<sup>109</sup>.

Actualmente, omalizumab está aprobado para el tratamiento del asma persistente moderada y grave en adultos y niños > 12 años con asma atópica (demostrado por un *prick-test* o una determinación de IgE específica

positiva a algún aeroalérgeno perenne), inadecuadamente controlada con GCI, que tienen un nivel de IgE sérico de entre 30 y 700 U/ml y con un peso entre 30 y 150 kg<sup>110</sup>.

Aunque la licencia no permite el uso de omalizumab antes de los 12 años, existe actualmente experiencia clínica sustancial en el grupo entre los 6 y 12 años, por lo que su utilización en esta franja de edad no supone una contraindicación absoluta<sup>17</sup>.

Es importante señalar que los datos disponibles en la actualidad indican que los pacientes con asma alérgica grave y con peor función pulmonar tienen mayor probabilidad de responder a omalizumab<sup>111</sup> y, por tanto, podría considerarse como tratamiento coadyuvante en estos casos.

Dado su mecanismo de acción sistémico, puede ser de interés en el paciente con comorbilidades por enfermedades alérgicas múltiples. Aún no se conoce si el beneficio del omalizumab podrá extenderse a los pacientes con ACD no alérgico<sup>112,113</sup>.

La dosis de omalizumab se calcula en función del peso corporal y los niveles de IgE, y la dosis mínima es de 0,016 mg/kg por U/ml de IgE. La vía de administración es subcutánea cada 2-4 semanas. Este sistema de administración puede ser especialmente beneficioso en los pacientes con mal cumplimiento terapéutico.

En general, el tratamiento con omalizumab es bien tolerado y los efectos secundarios más frecuentemente descritos son cefalea y dolor local en la zona de inyección. Uno de los mayores problemas que plantea el tratamiento con omalizumab es el elevado coste.

#### 5. Metotrexate

Desde la primera publicación en 1988 se han realizado varios ensayos clínicos y metaanálisis en los que se ha evaluado la eficacia de dosis bajas de metotrexate (MTX) oral o intramuscular en la reducción de corticoides orales<sup>114-119</sup>, con resultados contradictorios.

No se han realizado ensayos clínicos aleatorizados, controlados con MTX en niños, aunque sí se han publicado algunos estudios abiertos con escaso número de pacientes pediátricos, en los que el uso de MTX permitió reducir la dosis de corticoides orales, sin efectos secundarios significativos<sup>120,121</sup>.

#### 6. Ciclosporina

La ciclosporina, bien conocida por sus efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores, se ha utilizado ampliamente en el trasplante de órganos.

Se han publicado 3 ensayos prospectivos aleatorizados, controlados con placebo que han evaluado el efecto de 5 mg/kg de ciclosporina en pacientes con asma grave. Los resultados no fueron demasiado prometedores, aunque es necesario tener en cuenta el escaso número de pacientes incluidos.

No se ha llevado a cabo ningún ensayo clínico con ciclosporina en niños asmáticos. El grupo de Bush et al<sup>122</sup> publicó un estudio abierto de 5 niños con asma grave dependiente de corticoides orales, tratados con ciclosporina. En 3 de ellos se pudo reducir o suspender el tratamiento con corticoides, en un caso no se observó ningún beneficio y una adolescente suspendió el tratamiento debido a la aparición de hirsutismo.

La mayoría de los efectos adversos asociados con el uso de ciclosporina no han aparecido con las dosis bajas empleadas en los ensayos previamente mencionados<sup>123-125</sup>, aunque algunos pacientes sí presentaron hipertriosis y empeoramiento de hipertensión preexistente, que obligaron a abandonar el estudio.

En resumen, los efectos beneficiosos de la ciclosporina en el asma son pequeños y de dudoso significado clínico, por lo que con la evidencia disponible no se puede recomendar su uso habitual en el tratamiento del asma grave dependiente de corticoides orales<sup>126</sup>.

#### 7. Inmunoglobulina intravenosa

La experiencia con inmunoglobulina intravenosa (IGIV) en el tratamiento del asma es limitada y los mecanismos implicados en su posible efecto ahorrador de glucocorticoides no son totalmente conocidos.

En 1991, Mazer y Gelfand<sup>127</sup> publicaron un estudio abierto de 6 meses de duración, en el que 8 pacientes pediátricos con asma grave dependiente de los corticoides recibieron tratamiento con dosis altas de IGIV, y se observó una importante disminución de la necesidad de glucocorticoides orales, así como mejoría de los síntomas y de la función pulmonar. Sin embargo, en estudios aleatorizados controlados con placebo en niños y adolescentes, no se pudo demostrar mejoría clínica o funcional en los tratados con IGIV en comparación con el grupo placebo<sup>128-130</sup>.

#### 8. Macrólidos

A pesar de que el tratamiento con troleandomicina se introdujo en 1957 en el asma grave, el mecanismo de acción de los macrólidos en el asma sigue siendo controvertido. Los macrólidos pueden interferir con la producción de citoquinas (IL-8, TNF- $\alpha$ ) y con el metabolismo de diversas células implicadas en el proceso inflamatorio asmático. Además, disminuyen la quimiotaxis de los neutrófilos y la producción de moco<sup>131</sup>.

A pesar de que algunos macrólidos como la claritromicina parecen disminuir la hiperreactividad bronquial en pacientes asmáticos no tratados con glucocorticoides, hasta hace muy poco sólo una pequeña serie de 3 casos demostró algún posible beneficio en la disminución o discontinuación de glucocorticoides orales en pacientes con asma grave<sup>132</sup>. Muy recientemente, un estudio llevado a cabo por el National Heart, Lung, and Blood Institute en 55 niños con asma moderada-grave no ha observado el supuesto papel ahorrador de corticoides de la claritromicina<sup>133</sup>.

En conclusión, los antibióticos macrólidos representan una opción teóricamente prometedora en el tratamiento del asma, fundamentalmente por sus propiedades inmunomoduladoras, aunque no hay claras evidencias que demuestren su eficacia en los niños con asma grave.

#### 9. Inhibidores de la fosfodiesterasa

Se han realizado diversos ensayos clínicos en pacientes asmáticos y se ha evaluado el papel del roflumilast, un inhibidor selectivo de los receptores B de la fosfodiesterasa-4 administrado por vía oral; se observó que atenúa la reacción asmática precoz y la tardía tras exposición a alérgenos, y mejora la función pulmonar de forma dependiente de la dosis<sup>134</sup>. La mejoría en la función pulmonar es ya evidente a las 24h de iniciado el tratamiento, y la dosis de 500  $\mu$ g/día de roflumilast

parece equivalente a 400 µg/día de beclometasona en la reducción de los síntomas, de la medicación de rescate y en la mejoría de la función pulmonar<sup>135</sup>.

No se han publicado hasta ahora estudios controlados con placebo ni estudios en pacientes con asma grave. Por tanto, antes de definir con claridad el papel del roflumilast en el ACD se necesitan estudios encaminados a clarificar su utilidad en este grupo de pacientes.

#### 10. Citoquinas

La IL-5 es una citoquina clave en la diferenciación y maduración de los eosinófilos en la médula ósea, así como en su selección y activación en el lugar de la inflamación alérgica. Aunque los estudios iniciales indicaban que a pesar del espectacular efecto de mepolizumab, un anticuerpo monoclonal anti-IL-5, en la reducción del número de eosinófilos en sangre periférica, no tenía ninguna acción sobre la hiperrespuesta bronquial o la reacción asmática tardía tras la provocación con alérgeno, 2 estudios recientes ofrecen resultados muy prometedores. En el primero de ellos, el tratamiento mensual durante un año con mepolizumab en pacientes adultos con asma eosinofílica refractaria y exacerbaciones frecuentes se asoció con reducción del número de exacerbaciones y mejoría de la calidad de vida relacionada con el asma<sup>136</sup>. En el siguiente estudio, el tratamiento con mepolizumab redujo el número de eosinófilos en sangre y esputo y se asoció con mejoría del control del asma y del volumen forzado espiratorio en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) en pacientes con asma eosinofílica, sintomáticos a pesar de tratamiento con prednisona oral<sup>137</sup>. Estos estudios confirman el papel de los eosinófilos en las exacerbaciones asmáticas en un subgrupo de pacientes y el beneficio que puede ofrecer el anticuerpo monoclonal mepolizumab en su tratamiento, aunque se necesitan nuevos estudios que confirmen su eficacia tanto en adultos como en niños.

#### 11. Lidocaína nebulizada

Durante décadas se ha observado el efecto antiinflamatorio de la lidocaína nebulizada en la vía aérea de gran y pequeño calibre.

El tratamiento con lidocaína nebulizada 4 veces al día se ha asociado en un estudio con una reducción de entre el 80 y el 100% de la dosis de glucocorticoides orales en adultos con asma grave<sup>138</sup>.

Se ha publicado hasta la fecha un estudio abierto realizado en niños con asma grave, en los que el tratamiento con lidocaína se asoció con suspensión de los glucocorticoides orales en 5 de los 6 casos<sup>139</sup>.

El excelente perfil de seguridad junto con un posible papel como ahorrador de glucocorticoides hace pensar que el tratamiento con lidocaína nebulizada debería estudiarse en mayor profundidad mediante ensayos clínicos adecuadamente diseñados.

## Tratamiento fenotípico del asma de difícil control en el niño

Como ya se ha comentado previamente, las opciones del tratamiento del asma grave en el niño se basan fundamentalmente en el uso de GCI en dosis altas asociados a LABA y a antileucotrienos. Algunos pacientes necesitarán glucocorti-

coides orales y fármacos ahorradores de glucocorticoides. El protocolo de tratamiento del Hospital Brompton de Londres propone un enfoque terapéutico de los niños con asma grave, en función del fenotipo asmático<sup>140</sup>, monitorizando no sólo los síntomas y la función pulmonar, sino también evaluando indirectamente la inflamación mediante la medición de la FE<sub>NO</sub> y de la celularidad en el esputo inducido o en muestras obtenidas mediante fibrobroncoscopia<sup>141,142</sup>. Según los resultados, el paciente se clasifica en uno u otro fenotipo, y en función de ello se elige el tratamiento más adecuado.

#### 1. Asma eosinofílica sensible a corticoides

Es el fenotipo más común. El tratamiento consistirá en utilizar corticoides orales en dosis elevadas, y una vez conseguido el control del paciente (asintomático, función pulmonar normal y sin alteraciones inflamatorias), intentar reducir los corticoides hasta la mínima dosis que controle los síntomas sin efectos secundarios. Si no se puede reducir la dosis a un nivel en que los efectos secundarios sean tolerables, se podría ensayar un tratamiento con fármacos ahorradores de corticoides, aunque con frecuencia suelen ser menos efectivos en este fenotipo.

#### 2. Asma eosinofílica resistente a corticoides

Este fenotipo incluye los niños con persistencia de síntomas y evidencia de inflamación eosinofílica en la biopsia o el LBA a pesar de tratamiento con triamcinolona intramuscular. En estos pacientes es necesario buscar causas de resistencia secundaria a corticoides, como la exposición persistente a neuroalérgenos y al humo del tabaco (ver apartado de fenotipos y factores ambientales)<sup>17</sup>.

Los autores<sup>17,140</sup> proponen para este grupo, tratamiento con dosis altas y prolongadas de corticoides o fármacos ahorradores de corticoides, habitualmente ciclosporina o MTX, durante al menos 3 meses, y posteriormente intentar reducir al mínimo la dosis de corticoides orales. Probablemente, y aunque los autores aún no lo incluyen en este protocolo, se podría valorar un ensayo terapéutico con omalizumab en pacientes con ACD alérgica encuadrable en este grupo.

#### 3. Asma con inflamación eosinofílica persistente, sin síntomas

Este fenotipo se ha descrito, sobre todo, en adultos jóvenes que clínicamente están asintomáticos, pero que mantienen eosinofilia persistente en la vía aérea. Se especula si en estos pacientes hay un retraso en el cese de la inflamación y riesgo de remodelación continuada, a pesar de la ausencia de síntomas<sup>9,17</sup>. Se relaciona con la falta de adherencia al tratamiento, ya que el paciente se encuentra bien. Debería tratarse como un asma sensible a corticoides y observación estrecha con espirometrías repetidas y mediciones no invasivas de la inflamación.

#### 4. Asma resistente a los esteroides con inflamación no eosinofílica

Está descrito un fenotipo en el que los neutrófilos son las células predominantes en las muestras obtenidas mediante biopsia o LBA en pacientes con asma grave, que se mantienen sintomáticos a pesar de dosis altas de corticoides orales<sup>143</sup>. No está claro cuál es el papel del neutrófilo en estos pacientes, aunque se baraja, entre otras posibilidades, que el neutrófilo puede ser la célula

efectora en este tipo de asma. No hay estudios que demuestren que la reducción de los neutrófilos de la vía aérea mejore los síntomas asmáticos. Sin embargo, se han utilizado de forma empírica distintos fármacos que pueden reducir la neutrofilia de la vía aérea. Algunos de ellos, como los antibióticos macrólidos, actúan bloqueando la producción de IL-8<sup>144</sup>; otros, como las teofilinas, aceleran la apoptosis de los neutrófilos<sup>145</sup>. También se pueden considerar en este fenotipo los fármacos inhibidores de la 5 lipooxigenasa<sup>17</sup>.

5. Hiperreactividad bronquial persistente no inflamatoria  
Los niños con este fenotipo no tienen evidencia de inflamación residual en la vía aérea en la segunda visita. Sin embargo, permanecen sintomáticos y muestran reversibilidad tras la administración de broncodilatador. La base molecular de este fenotipo no está clara, pero no parece lógico tratar a estos pacientes con tratamientos antiinflamatorios más potentes. Se ha ensayado el tratamiento con dosis altas de agonistas  $\beta_2$  inhalados con poco éxito. Los autores refieren cierta respuesta con terbutalina subcutánea en perfusión continua en 5 de 8 niños<sup>146</sup>. Se necesitan estudios controlados para evaluar este tratamiento.

6. Asma con limitación persistente al flujo aéreo  
Este fenotipo se caracteriza por obstrucción continuada del flujo aéreo, sin inflamación ni reversibilidad con los agonistas beta-2-adrenérgicos. En general, son pacientes con tratamiento escalonado múltiple y en los que actualmente se recomienda el uso de tratamiento mínimo que conserve la función pulmonar.

En conclusión, y a la luz de las escasas evidencias disponibles en cuanto al tratamiento de los niños con ACD, parece aconsejable, siempre que sea posible, utilizar los fármacos habitualmente recomendados por las guías terapéuticas para el tratamiento del asma. Los posibles beneficios de la mayoría de los tratamientos alternativos descritos en esta revisión necesitan confirmarse con estudios multicéntricos que reúnan número suficiente de pacientes para poder evaluar con claridad su utilidad.

## Asma de control difícil en el lactante y preescolar

La definición de ACD en niños mayores y adultos está razonablemente establecida<sup>4</sup>; sin embargo, no existe una definición aceptada de este problema para niños preescolares. Las recomendaciones de la Sociedad Europea de Respiratorio (ERS Task Force) sobre asma difícil<sup>147</sup> excluyen explícitamente a los niños por debajo de los 5 años de edad por considerar que el asma en niños de estas edades está poco caracterizado. Cada vez está más claro que el asma, a cualquier edad, no es una única enfermedad, sino un grupo de enfermedades con un componente variable de inflamación de la vía aérea, hiperreactividad bronquial y limitación persistente al flujo aéreo.

El primer problema que se plantea ante un niño con sibilancias recurrentes que no responde a un tratamiento antiasmático es si realmente tiene asma. Las sibilancias recurrentes son muy frecuentes durante la primera infancia. En la gran mayoría de los niños son secundarias a infecciones virales. Un pequeño subgrupo de estos niños tiene una base

atópica, con antecedentes familiares de asma o con dermatitis atópica, y estas sibilancias son más similares a las que tienen los niños mayores con asma. Afortunadamente, la mayoría de los niños con sibilancias tienen un pronóstico excelente e irán mejorando durante los primeros años de vida, y muchos se curarán definitivamente<sup>148,149</sup>.

Por otro lado, las sibilancias son síntomas muy inespecíficos que aparecen tanto en un niño con una infección viral banal como en un niño con una enfermedad respiratoria grave (fibrosis quística o malformación congénita broncopulmonar o anillo vascular). Existen enfermedades muy diversas que se manifiestan con sibilancias durante los primeros años de vida y cuya presentación clínica puede ser muy similar en unas y otras, y es un gran reto distinguirlas (tabla 3). Cuanto menor es el niño con problemas respiratorios, mayor es la probabilidad de que tenga otras enfermedades que simulen el asma<sup>14</sup>.

El siguiente problema es que la definición de ACD incluye la falta de respuesta a un tratamiento adecuado. La gran mayoría de los niños con asma, de cualquier edad, responden bien al tratamiento con broncodilatadores y GCI. Sin embargo, no es raro encontrar niños con crisis de broncoespasmo exclusivamente durante las infecciones respiratorias y que tienen mala respuesta a un tratamiento antiasmático adecuado. Estos episodios pueden ser graves y muy frecuentes y no por aumentar mucho el tratamiento se consigue evitar las crisis<sup>15,150</sup>. Probablemente, ésta sea la principal razón por la que se clasifique a un lactante o un preescolar como ACD, y la falta de reconocimiento de este proceso hace que se utilicen tratamientos cada vez más intensivos sin eficacia clara en este tipo de paciente<sup>151</sup>. Indudablemente, existen diversos fenotipos de niños sibilantes y no todos responden igualmente al tratamiento. Por lo tanto, es necesario preguntarse si el niño presenta un cuadro con inflamación de las vías aéreas susceptible de tratarse con corticoides o si, por el contrario, no existe inflamación y sólo el tiempo lo curará.

No es fácil valorar la falta de control a estas edades. La persistencia de los síntomas respiratorios que refieren los padres es muy inespecífica, y el miedo de los padres a que el proceso se cronifique por falta de un tratamiento adecuado puede hacer que exageren los síntomas para que el médico les haga caso. La existencia de ruidos respiratorios es muy frecuente en los lactantes. Hay muchas razones para que un niño tenga ruidos al respirar, las vías aéreas superiores son pequeñas, el tejido adenoamigdalares es grande y ocupa gran parte de este espacio y los niños tienen con mucha frecuencia infecciones respiratorias virales con gran producción de moco. El ruido del aire al pasar por las vías respiratorias superiores se transmite al tórax y simula la existencia de sibilancias. Existe una gran disparidad a la hora de interpretar los ruidos respiratorios entre los distintos padres<sup>152,153</sup> e incluso entre diversos médicos. Otro síntoma muy frecuente, y que la mayoría de las veces no tiene nada que ver con el asma, es la tos. Durante mucho tiempo se ha pensado en la tos como en un equivalente asmático, lo que ha hecho que muchos niños sin asma recibieran tratamientos inadecuados<sup>154</sup>. Además, un niño con asma también puede toser por otros motivos y la existencia de tos no siempre significa mal control del asma.

La dificultad para observar la obstrucción bronquial mediante pruebas de función pulmonar hace que

generalmente haya que basarse en signos y síntomas muy inespecíficos, lo que lleva a diagnósticos y tratamientos poco precisos. Se debe intentar buscar datos lo más objetivos posibles, como la presencia de dificultad respiratoria o que un médico observe polipnea durante las crisis o, mejor aún, la bajada de la saturación de oxígeno durante estos episodios. Hoy es posible realizar estudios de función pulmonar que permitan observar la existencia de obstrucción bronquial, como la espirometría en niños por encima de los 3 años de edad<sup>155</sup> o medidas de resistencia mediante oclusión u oscilometría en niños menores o no colaboradores<sup>156</sup>.

Por tanto, aunque no exista una definición universalmente aceptada sobre el asma de control difícil en el niño pequeño por toda la problemática expuesta, parece razonable, desde un punto de vista práctico, considerar que un niño pequeño presenta ACD cuando tenga ingresos hospitalarios que exijan asistencia en UCIP, o cursos frecuentes de corticoides orales por síntomas graves o síntomas persistentes que afecten de forma importante a su calidad de vida, a pesar de recibir un tratamiento adecuado<sup>151</sup>.

### Enfermedad

Los estudios con LBA han mostrado que los niños pequeños con episodios frecuentes de sibilancias tienen un incremento mayor de linfocitos y neutrófilos que de eosinófilos<sup>157</sup>; en niños mayores es más frecuente encontrar inflamación eosinofílica, aunque también en una parte importante tienen inflamación mediada por linfocitos o neutrófilos<sup>158</sup>. Probablemente existan diferentes subgrupos de niños con ACD; algunos tienen un aumento de la FE<sub>NO</sub> que se reduce tras un tratamiento con prednisona, mientras que en otros persiste elevado a pesar del tratamiento<sup>7</sup>.

En lactantes sintomáticos con obstrucción reversible al flujo aéreo, incluso con atopía, no se han encontrado los cambios patológicos característicos del niño mayor o del adulto con asma, como el engrosamiento de la membrana basal o la inflamación eosinofílica<sup>159</sup>. Un estudio reciente ha valorado el momento de aparición de estos cambios, y comprobó que éstos comienzan entre los 1 y los 3 años de edad<sup>160</sup>, una edad en la que una intervención adecuada podría quizás modificar la historia natural del asma.

### Tratamiento del niño pequeño con asma de control difícil

En un niño pequeño con clínica indicativa de asma, que no responda adecuadamente al tratamiento, se debe, en primer lugar, confirmar el diagnóstico de asma. Es imprescindible hacer un diagnóstico diferencial exhaustivo que permita descartar otras enfermedades diferentes del asma que se presentan con clínica similar (tabla 3).

*Historia clínica:* existen algunos síntomas o signos que deben hacer sospechar que se está ante un paciente de este tipo, como la edad muy precoz de inicio de los síntomas o los antecedentes de prematuridad, la persistencia de los síntomas sin remisión entre los episodios, la existencia de otras enfermedades asociadas, como malnutrición o diarrea crónica o la asociación con enfermedades infecciosas supuradas o diarrea crónica que debe hacer pensar en una inmunodeficiencia, la presencia de vómitos o aspiraciones que deben hacer descartar una enfermedad por RGE. La existencia de una historia familiar de enfermedades respiratorias debe hacer pensar en una enfermedad hereditaria. Se debe investigar la relación de los síntomas respiratorios con factores ambientales como tabaquismo o contacto con alérgenos.

*Examen físico:* generalmente es de poca ayuda, pues entre los episodios suele ser normal, pero puede ayudar a identificar algunos pacientes con causas atípicas de episodios de sibilancias. Un niño malnutrido probablemente tendrá alguna causa más grave de enfermedad pulmonar, como fibrosis quística, inmunodeficiencia, etc.; un niño con retraso psicomotor puede tener fácilmente aspiraciones, y la presencia de acropaquias debe hacer descartar fibrosis quística u otros procesos respiratorios graves.

*Pruebas complementarias:* los estudios necesarios se indicarán de acuerdo a la clínica del paciente y están, sobre todo, enfocados a descartar otros diagnósticos (tabla 6). Una vez descartada la existencia de otras enfermedades diferentes del asma, los estudios intentarán evaluar qué factores pueden incidir en la mala evolución del paciente para intentar modificarlos. Los estudios dirigidos a la evaluación del asma en el niño pequeño son función pulmonar, grado y tipo de inflamación de la vía aérea y cambios estructurales en la vía aérea. Desgraciadamente,

**Tabla 6** Pruebas necesarias en el diagnóstico diferencial del asma de control difícil

Prueba	Razón
Estudio alérgico: <i>prick</i> o CAP	Confirmación de la situación alérgica
Rx de tórax	Excluir anomalías congénitas, bronquiectasias o enfermedad pulmonar crónica
TC torácica	Similar a Rx de tórax pero mayor información. Útil para descartar bronquiolititis obliterante
pH-metría o impedanciometría esofágica	Cuando se sospeche reflujo gastroesofágico
lonotest	Descartar fibrosis quística
Inmunoglobulinas y respuesta a antígenos vacunales	Descartar inmunodeficiencia
Fibrobroncoscopia	Exclusión de anomalías de la vía aérea superior, permite evaluar la presencia de inflamación de la vía aérea macroscópica y permite realizar lavado broncoalveolar o biopsia bronquial para determinar el patrón inflamatorio.

CAP: Pharmacia CAO system R; Rx: radiografía; TC: tomografía computarizada.

existen pocas evidencias sobre su utilidad real para tratar el asma en el niño pequeño.

### **Función pulmonar**

Pocos centros tienen la tecnología adecuada para estudiar la función pulmonar en el lactante y sólo algunos en el niño preescolar. Es posible medir la resistencia de las vías aéreas por oscilometría o por interrupción en niños por encima de los 3 años de edad, y cada vez se utiliza más la espirometría en niños tan pequeños como 3 años<sup>155</sup>.

Además de los medios técnicos adecuados, es imprescindible contar con personal bien adiestrado en la realización de estas técnicas.

### **Marcadores de la inflamación**

Unos niveles plasmáticos de proteína catiónica del eosinófilo mayores de 20 ng/ml en un lactante con sibilancias recurrentes indican inflamación eosinofílica y ayudan a predecir persistencia de la sintomatología 2 años después<sup>161</sup>.

La presencia de un porcentaje de eosinófilos en sangre periférica superior o igual al 4% es un criterio menor en el índice de predicción de asma, que intenta ayudar a preveer qué lactante con sibilancias recurrentes tendrá asma atópica en el futuro<sup>162</sup>.

La medición del FE<sub>NO</sub> parece ser útil en la evaluación del componente inflamatorio del asma en el adulto y niño mayor pero está mucho peor estudiada en el niño pequeño. En el niño poco colaborador no puede realizarse la técnica de la espiración única, por lo que se realizan mediciones a volumen corriente<sup>163</sup>. Esta técnica está peor estandarizada y no está exenta de problemas técnicos, y su utilidad en el tratamiento del asma en el niño pequeño no está aclarada. El estudio del esputo inducido también es complejo en el niño pequeño.

### **Lavado broncoalveolar y biopsia bronquial**

La fibrobroncoscopia es una técnica segura en el niño pequeño cuando la realizan personas con experiencia suficiente y su técnica está bien estandarizada<sup>164</sup>. La biopsia bronquial permite valorar de forma directa el tipo y grado de inflamación de la vía aérea. El conocimiento de las características del fenotipo inflamatorio del niño o la comprobación de la ausencia de inflamación pueden ayudar al diagnóstico y a seleccionar mejor el tratamiento<sup>165</sup>. La fibrobroncoscopia puede ayudar también a evaluar la presencia de RGE o aspiraciones mediante la valoración del aspecto macroscópico de la vía aérea<sup>166</sup> o la presencia de macrófagos cargados de lípidos<sup>167</sup>. En un estudio en el que se evaluó la utilidad de la fibrobroncoscopia en la valoración de preescolares con sibilancias recurrentes graves encontraron alteraciones estructurales macroscópicas en el 28% de los niños y alguna alteración (macroscópica, LBA o biopsia bronquial) en el 79% de los niños, por lo que se considera esta técnica muy útil<sup>168</sup>.

### **Aspectos específicos del tratamiento en el asma de control difícil del lactante y preescolar**

El tratamiento del lactante y preescolar con ACD presenta algunas dificultades suplementarias. En primer lugar, existe una falta importante de estudios de calidad realizados en

niños de esta edad, lo que hace que muchas de las recomendaciones estén basadas en opiniones de expertos y extrapolen resultados de niños mayores o adultos. Un número importante de estos pacientes tienen un tipo de asma, exclusivamente inducido por virus y con escaso componente inflamatorio o con inflamación principalmente neutrofílica, que tiene poca respuesta al tratamiento con corticoides y no hay otros fármacos que hayan demostrado su eficacia clara en estos casos. Muchas veces no hay más remedio que suspender el tratamiento ineficaz y esperar a que el tiempo haga su labor: "primum non nocere". Otro problema importante a esta edad es la dificultad para lograr que los fármacos alcancen adecuadamente la vía respiratoria. Es imprescindible emplear un tiempo suficiente para explicar a los padres el uso de las cámaras de inhalación apropiadas para cada edad.

Existe un fenotipo de asma especialmente difícil de controlar que consiste en niños completamente asintomáticos entre crisis pero que tienen episodios muy agudos y graves de broncoespasmo durante las infecciones virales. En estos pacientes, el uso de GCI en altas dosis al primer signo de infección respiratoria<sup>169</sup>, posiblemente combinados con antagonistas de los leucotrienos<sup>170</sup> y quizás macrólidos, puede ser una alternativa pragmática pero insuficientemente estudiada. La administración de corticoides orales durante las crisis de asma en niños con sibilancias inducidas por virus era, hasta ahora, el pilar principal del tratamiento, pero recientemente se ha cuestionado<sup>171</sup>. No existen estudios que apoyen la prescripción de broncodilatadores de acción prolongada en niños menores de 4 años, y además, su uso está fuera de ficha técnica, por lo que no puede recomendarse habitualmente. Parece razonable, de todos modos, realizar un intento terapéutico en niños mal controlados con GCI en dosis medias más antagonistas de los leucotrienos.

### **Bibliografía**

1. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, Fitzgerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J.* 2008;31: 143–78.
2. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) 2009. Madrid: Ed. Luzán; 2009 [citado 11 Sep 2009]. Disponible en: URL: <http://www.gemasma.com>.
3. Castillo Laita JA, De Benito Fernández J, Escribano Montaner A, Fernández Benítez M, García de la Rubia S, Garde Garde J, et al. Consenso sobre tratamiento del asma en pediatría. *An Pediatr (Barc).* 2007;67:253–73.
4. Ind PW. Definition of difficult asthma. *Eur Respir Rev.* 2002;10: 2–4.
5. McKenzie SA, Bush A. Difficult asthma in children. *Thorax.* 2002;57:915–6.
6. López Viña A, Agüero Baldin R, Aller Álvarez JL, Bazús González T, García Cosío BG, De Diego Damiá A, et al. Normativa para el asma de control difícil. *Arch Bronconeumol.* 2005;41:513–23.
7. Payne DN, Wilson NM, James A, Hablas H, Agrafioti C, Bush A. Evidence for different subgroups of difficult asthma in children. *Thorax.* 2001;56:345–50.
8. De Blic J, Tillie-Leblond I, Tonnel AB, Jaubert F, Scheinmann P, Gosset P. Difficult asthma in children: an analysis of airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:94–100.
9. Payne DN, Rogers AV, Adelroth E, Bandi V, Guntupalli KK, Bush A, et al. Early thickening of the reticular basement membrane in

- children with difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:78–82.
10. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European network for understanding mechanisms of severe asthma. *Eur Respir J*. 2003;22:470–7.
  11. Jenkins HA, Cherniack R, Szeffler SJ, Covar R, Gelfand EW, Spahn JD. A comparison of the clinical characteristics of children and adults with severe asthma. *Chest*. 2003;124:1318–24.
  12. Iliescu C, Tillie-Leblond I, Deschildre A, De Blic J. L'asthme difficile de l'enfant. *Archives de Pédiatrie*. 2002;9:1264–73.
  13. Navarro-Merino M, Pérez G, Romero MM. Causas de asma de control difícil (ACD). Factores que pueden agravar el asma. *An Pediatr (Barc)*. 2005;62:35–40.
  14. Strunk RC. Defining asthma in the preschool- aged child. *Pediatrics*. 2002;109:357–61.
  15. Weinberger M. Consensus statement from a conference on treatment of viral respiratory infection-induced asthma in young children. *J Pediatr*. 2003;142:S45–6.
  16. Weinberger M, Abu-Hasan M. Pseudo asthma: When cough, wheezing, and dyspnea are not asthma. *Pediatrics*. 2007;120: 855–64.
  17. Bush A. Asma grave en niños. In: Cobos N, Pérez-Yarza EF, editors. *Tratado de Neumología Pediátrica*, 2 ed. Madrid: Editorial Ergon; 2009. p. 715–30.
  18. Carden KA, Broiselle PM, Waltz DA, Ermst A. Tracheomalacia and tracheobronchomalacia in children and adults: An in-depth review. *Chest*. 2005;127:984–1005.
  19. Boogaard R, Huijsmans SH, Pijnenburg MWH, Tiddens HAWM, De Jongste JC, Merkus PJFM. Tracheomalacia and bronchomalacia in children. Incidence and patients characteristics. *Chest*. 2005;128:3391–7.
  20. Yalçın E, Dođuru D, Özçelik U, Kiper N, Aslan AT, Gözaçan A. Tracheomalacia and bronchomalacia in 34 children: Clinical and radiologic profiles and association with other diseases. *Clin Pediatr (Phila)*. 2005;44:777–81.
  21. Tilles SA. Vocal cord dysfunction in children and adolescents. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2003;3:467–72.
  22. Doshi D, Weinberger M. Long term outcome of vocal cord dysfunction. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96:794–9.
  23. Chiu CJ, Wong KS, Lai SH, Hsia SH, Wu CT. Factors predicting early diagnosis of foreign body aspiration in children. *Pediatr Emer Care*. 2005;21:161–4.
  24. Cinar U, Vural C, Turgut S. A laryngeal foreign body misdiagnosed as asthma bronchiale. *Eur J Emerg Med*. 2003;10: 334–336.
  25. Marchac V, Emond S, Mamou-Mani T, Biham C, Bourgeois M, De Blic J, et al. Thoracic CT in pediatric patients with difficult to treat asthma. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;179:1245–52.
  26. Wasowska-Krolikowska K, Toporowska-Kowalska E, Krogulska A. Asthma and gastroesophageal reflux in children. *Med Sci Monit*. 2002;8:RA64–71.
  27. Gibson PG, Henry RL, Coughlan JL. Gastroesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;2. CDO01996. Review.
  28. Mastorarde JG, Anthonisen NR, Castro M, Holbrook JT, Leone FT, Teague EG, et al. The American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *New Engl J Med*. 2009;360: 1487–99.
  29. Hak E, Rovers MM, Sachs AP, Stalman WA, Verheij TJ. Is asthma in 2–12 year-old children associated with physician-attended recurrent upper respiratory tract infections? *Eur J Epidemiol*. 2003;18:899–902.
  30. Tsao CH, Chen LC, Yeh KW, Huang JL. Concomitant chronic sinusitis treatment in children with mild asthma: The effect on bronchial hyperresponsiveness. *Chest*. 2003;123:757–64.
  31. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N, Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:S147–334.
  32. Li AM, Hung E, Tsang T, Yim J, So HK, Wong E, et al. Induced sputum inflammatory measures correlates with disease severity in children with obstructive sleep apnea. *Thorax*. 2007;62:75–9.
  33. Tantisira KG, Litonjua AA, Weiss ST, Fuhlbrigge AL. Association of body mass with pulmonary function in the Childhood Asthma Management Program (CAMP). *Thorax*. 2003;58:1036–41.
  34. Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnstrom J, Gronlund EL, Yikahri M, Mustajoki P. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: Randomised controlled study. *BMJ*. 2000;320:827–32.
  35. Roberts G, Patel N, Levi-Schaffer F, Habibi P, Lack G. Food allergy as a risk factor for life-threatening asthma in childhood: A case-controlled study. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112: 168–74.
  36. Simpson AB, Glutting J, Yousef E. Food allergy and asthma morbidity in children. *Pedri Pulmol*. 2007;42:489–95.
  37. Laan MP, Baert MR, Bijl AM, Vredendaal AE, De Waard-Van der Spek FB, Oranje AP, et al. Markers for early sensitization and inflammation in relation to clinical manifestations of atopic disease up to 2 years of age in 133 high-risk children. *Clin Exp Allergy*. 2000;30:944–53.
  38. Saglani S, McKenzie SA. Environmental factors relevant to difficult asthma. *Paediatr Respir Rev*. 2002;3:248–54.
  39. Hansbro PM, Beagle KW, Horvat JC, Gibson PG. Role of atypical bacterial infection of the lung in predisposition/protection of asthma. *Pharmacol Ther*. 2004;101:193–210.
  40. Goleva E, Li LB, Eves PT, Strand MJ, Martin RJ, Leung DY. Increased glucocorticoid receptor beta alters steroid response in glucocorticoid-insensitive asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:607–16.
  41. Torrego A, Pujols L, Roca-Ferrer J, Mullol J, Xaubet A, Picado C. Glucocorticoid receptor isoforms alpha and beta in vitro cytokine-induced glucocorticoid insensitivity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:420–8.
  42. Custovic A, Woodcock A. On allergens and asthma (again): Does exposure to allergens in homes exacerbate asthma? *Clin Exp Allergy*. 2001;31:670–3.
  43. Ranganathan SC, Payne DN, Jaffe A, McKenzie SA. Difficult asthma: Defining the problems. *Pediatr Pulmonol*. 2001;31: 114–20.
  44. Strachan DP, Cook DG. Parental smoking and childhood asthma: Longitudinal and case control studies. *Thorax*. 1998;53:204–12.
  45. Thompson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J*. 2004;24:822–33.
  46. Chalmers GW, Macleod KJ, Thomson LJ, McSharry CO, Thomson NC. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax*. 2002;57:226–30.
  47. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Thomson L, Borland W, Thomson NC. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:1308–11.
  48. Tomlinson JE, McMahon AD, Chaudhuri R, Thomson JM, Wood SF, Thomson NC. Efficacy of low and high dose inhaled corticosteroid in smokers versus non-smokers with mild asthma. *Thorax*. 2005;60:282–7.
  49. Yang SR, Chida AS, Bauter MR, Shafiq N, Seweryniak K, Maggirwar SB, et al. Cigarette smoke induces proinflammatory cytokine release by activation of NF-kappaB and posttranslational modifications of histone deacetylase in macrophages. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2006;291:L46–57.
  50. Halterman JS, Szilagyi PG, Yoos L, Conn KM, Kaczorowski JM, Holzhauser RJ, et al. Benefits of a school based asthma treatment program in the absence of secondhand smoke exposure. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158:460–7.



51. Wong GW, Ko FW, Lau TS, Li ST, Hui D, Pang SW, et al. Temporal relationship between air pollution and hospital admissions for asthmatic children in Hong Kong. *Clin Exp Allergy*. 2001;31:565–9.
52. Bordoy A, Sardón O, Mayoral JL, Garay J, Mintegui J, Pérez-Yarza EG. Tos psicógena: una causa de tos crónica. *An Pediatr (Barc)*. 2004;61:62–5.
53. Keeley D, Osman L. Dysfunctional breathing and asthma: It is important to tell the difference. *BMJ*. 2001;322:1075–6.
54. Simon NM, Weiss AM, Kradin R, Evans KC, Reese HE, Otto MW, et al. The relationship of anxiety disorders, anxiety sensitivity and pulmonary dysfunction with dyspnea related distress and avoidance. *J Nerv Ment Dis*. 2006;194:951–7.
55. Bender B, Wamboldt FS, O'Connor SL, Rand C, Szeffler S, Milgrom H, et al. Measurement of children's asthma medication adherence by self report, mother report, canister weight and Doser CT. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000;85:416–21.
56. Milgrom H, Bender B, Ackerson L, Bowry P, Smith B, Rand C. Noncompliance and treatment failure in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;98:1051–7.
57. Everard ML. Regimen and device compliance: Key factors in determining therapeutic outcomes. *J Aerosol Med*. 2006;19:67–73.
58. Lasmar L, Camargos NS, Champs MT, Fonseca MJ, Fontes C, Ibiapina C, et al. Adherence rate to inhaled corticosteroid and their impact on asthma control. *Allergy*. 2009;64:784–9.
59. Orrell-Valente JK, Jarlsberg LG, Hill LG, Cabana MD. At what age do children start taking daily asthma medicines on their own? *Pediatrics*. 2008;122:e1186–92.
60. Chipps BE, Szeffler SJ, Simons FE, Haselkorn T, Mink DR, Deniz Y, et al. Demographic and clinical characteristics of children and adolescents with severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:1156–63.
61. Robinson DS, Campbell DA, Durham SR, Pfeiffer J, Barnes PJ, Chung KF. Systematic assesment of difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J*. 2003;22:478–83.
62. Barnes PJ, Woolcock AJ. Difficult asthma. *Eur Respir J*. 1998;12:1209–18.
63. Holgate S, Bisgaard H, Bjermer L, Haahtela T, Haugney J, Horne R, et al. The Brussels Declaration: The need for change in asthma management. *Eur Respir J*. 2008;32:1433–42.
64. Dolan CM, Fraher KE, Bleecker ER, Borish L, Chipps B, Hayden ML, et al. Desing and baseline characteristics of the epidemiology and natural history of asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study: A large cohort of patients with severe or difficult to treat asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;92:32–9.
65. Payne D, Saglani S, Suri R, Hall P, Wilson N, Bush A. Asthma: Beyond the guidelines. *Current Paediatrics*. 2004;14:336–46.
66. Lex C, Payne DN, Zacharasiewicz A, Li AM, Wilson NM, Hansel TT, et al. Sputum induction in children with difficult asthma: Safety, feasibility, and inflammatory cell pattern. *Pediatr Pulmonol*. 2005;39:318–24.
67. Taylor DR, Pijnenburg MW, Smith AD, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide measurements: Clinical application and interpretation. *Thorax*. 2006;61:817–27.
68. Lex C, Jenkins G, Wilson NM, Zacharasiewicz A, Erin E, Hansel TT, et al. Does sputum eosinophilia predict the response to systemic corticosteroids in children with difficult asthma? *Pediatr Pulmonol*. 2007;42:298–303.
69. Rusconi F, Galassi C, Forastiere F, Bellasio M, De Sario M, Ciccone G, et al. the SIDRIA-2 Collaborative Group. Maternal complications and procedures in pregnancy and abirth and wheezing phenotypen in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:16–21.
70. Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, Thomson LJ, McSharry CP, Thomson NC. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax*. 2002;57:226–30.
71. Tomlinson JE, McMahon AD, Chaudhuri R, Thompson JM, Word SF, Thomson NC. Efficacy of low and high dose inhaled corticosteroid in smokers versus non-smokers with mild asthma. *Thorax*. 2005;60:282–7.
72. Yang SR, Chida AS, Bauter MR, Shafiq N, Seweryniak K, Maggirwar SB, et al. Cigarette smoke induces proinflammatory cytokine release by activation of NF-kappaB and posttranslational modifications of histone deacetylase in macrophages. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2006;291:L46–57.
73. Balfour-Lynn I. Difficult asthma: Beyond the guidelines. *Arch Dis Child*. 1999;80:201–6.
74. Jatakanon A, Uasuf C, Maziak W, Lim S, Chung KF, Barnes PJ. Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:1532–9.
75. Fleming L, Wilson N, Regamey N, Bush A. Are inflammatory phenotypes in children with severe asthma stable? *Eur Respir J*. 2007;30:483S.
76. Pauwels R, Lofdahl C, Postma D, Tattersfield A, O'Byrne P, Barnes P, et al. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *N Engl J Med*. 1997;337:1405–11.
77. Holt S, Suder A, Weatherall M, Cheng S, Shirtcliffe P, Beasley R. Dose-response relation of inhaled fluticasone propionate in adolescents and adults with asthma: Meta-analysis. *BMJ*. 2001;323:253–6.
78. Randhawa I, Klaustermeyer W. Oral corticosteroid-dependent asthma: A 30-year review. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;99:291–303.
79. Gaga M, Zervas E, Grivas S, Castro M, Chanez P. Evaluation and management of severe asthma. *Curr Med Chem*. 2007;14:1049–59.
80. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Balizan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med*. 2000;343:332–6.
81. Nelson HS, Busse WW, DeBoisblanc BP, Berger WE, Noonan MJ, Webb DR, et al. Fluticasone propionate powder: oral corticosteroid-sparing effect and improved lung function and quality of life in patients with severe chronic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103:267–75.
82. Schmier J, Leidy NK, Gower R. Reduction in oral corticosteroid use with mometasone furoate dry powder inhaler improves health-related quality of life in patients with severe persistent asthma. *J Asthma*. 2003;40:383–93.
83. Miyamoto T, Takahashi T, Nakajima S, Makino S, Yamakido M, Mano K, et al. A double-blind, placebo-controlled steroid-sparing study with budesonide Turbuhaler in Japanese oral steroid-dependent asthma patients. Japanese Pulmicort Turbuhaler study group. *Respirology*. 2000;5:231–40.
84. Todd GR, Acerini CL, Ross-Russell R, Zahra S, Warner JT, McCance D. Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom. *Arch Dis Child*. 2002;87:457–61.
85. BTS 2007. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma 2007 *Thorax*. 2008;63:1–121 [citado 24 Abr 2009]. Disponible en: URL: <http://www.sign.ac.uk/guidelines>.
86. Grzelewska-Rzymowska I, Kroczyńska-Bednarek J, Zarkovic J. Comparison of the efficacy and safety of high doses of beclometasone dipropionate suspension for nebulization and beclometasone dipropionate via a metered-dose inhaler in steroid-dependent adults with moderate to severe asthma. *Respir Med*. 2003;97:S21–6.
87. Wempe JB, Postma DS, Breederveld N, Alting-Hebing A, Van der Mark TW, Koëjter GH. Separate and combined effects of corticosteroids and bronchodilators on airflow obstruction and airway hyperresponsiveness in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;89:679–87.

88. Jenkins C, Woolcock AJ, Saarelainen P, Lundback B, James MH. Salmeterol/fluticasone propionate combination therapy 50/250 microg twice daily is more effective than budesonide 800 microg twice daily in treating moderate to severe asthma. *Respir Med.* 2000;94:715-23.
89. Woolcock A, Lundback B, Ringdal N, Jacques LA. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153:1481-8.
90. Masoli M, Weatherall M, Hold S, Beasley R. Moderate dose of inhaled corticosteroids plus salmeterol versus higher doses of inhaled corticosteroids in symptomatic asthma. *Thorax.* 2005;60:730-4.
91. Ducharme FM, Lasserson TJ, Cates CJ. Long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2006. Art. N.º: CD003137. DOI:10.1002/14651858.CD003137.pub3.
92. Greenstone IR, Chroinin MN, Masse V, Danish A, Magdalinos H, Zhang X, et al. Combination of inhaled long-acting beta-2-agonists and inhaled steroids versus higher dose of inhaled steroids in children and adults with persistent asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2005. Art. N.º: CD005533. DOI:10.1002/14651858.CD005533.
93. Gibson PG, Powell H, Ducharme F. Long-acting beta-2-agonists as an inhaled corticosteroid-sparing agent for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005. Art. N.º: CD005076. DOI:10.1002/14651858.CD005076.pub2.
94. De Blic J, Ogorodova L, Klink R, Sidorenko I, Valiulis A, Hofman J, et al. Salmeterol/fluticasone propionate vs. double dose fluticasone propionate on lung function and asthma control in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 22 febrero, 2009;10.1111/j.1399-3038.2009.00861.x.
95. Kay LJ, Rostami-Hodjegan A, Suvarna SK, Peachell PT. Influence of beta2-adrenoceptor gene polymorphisms on beta2-adrenoceptor-mediated responses in human lung mast cells. *Br J Pharmacol.* 2007;152:323-31.
96. Virchow Jr JC, Prasse A, Naya I, Summerton L, Harris A. Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high-dose inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:578-85.
97. Peters-Golden M, Swern A, Bird SS, Hustad CM, Grant E, Edelman JM. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. *Eur Respir J.* 2006;27:495-503.
98. Strunk RC, Bacharier LB, Phillips BR, Szefer SJ, Zeiger RS, Chinchilli VM, et al. Azithromycin or montelukast as inhaled corticosteroid-sparing agents in moderate-to-severe childhood asthma study. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:1138-44.
99. NAEPP-EP...2007. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda: National Heart, Lung and Blood Institute; 2007.
100. Corren J, Díaz-Sánchez D, Saxon A, Deniz Y, Reimann J, Sinclair D, et al. Effects of omalizumab, a humanized monoclonal anti-IgE antibody, on nasal reactivity to allergen and local IgE synthesis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;93:243-8.
101. Holgate ST, Chuchalin AG, Hebert J, Lotvall J, Persson GB, Chung KF, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy.* 2004;34:632-8.
102. Lanier BQ, Corren J, Lumry W, Liu J, Fowler-Taylor A, Gupta N. Omalizumab is effective in the long-term control of severe allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;91:154-9.
103. Corren J, Casale T, Deniz Y, Ashby M. Omalizumab, a recombinant humanized anti-IgE antibody, reduces asthma-related emergency room visits and hospitalizations in patients with allergic asthma. *Allergy Clin Immunol.* 2003;111:87-90.
104. Buhl R, Hanf G, Soler M, Bensch G, Wolfe J, Everhard F, et al. The anti-IgE antibody omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with allergic asthma. *Eur Respir J.* 2002;20:1088-94.
105. Lemanske Jr RF, Nayak A, McAlary M, Everhard F, Fowler-Taylor A, Gupta N. Omalizumab improves asthma-related quality of life in children with allergic asthma. *Pediatrics.* 2002;110:e55.
106. Milgrom H, Berger W, Nayak A, Gupta N, Pollard S, McAlary M, et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics.* 2001;108:e36.
107. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hebert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy.* 2005;60:309-16.
108. Busse WW, Massanari M, Kianifard F, Geba GP. Effect of omalizumab on the need for rescue systemic corticosteroid treatment in patients with moderate-to-severe persistent IgE-mediated allergic asthma: A pooled analysis. *Curr Med Res Opin.* 2007;23:2379-86.
109. Milgrom H, Fick Jr RB, Su JQ, Reimann JD, Bush RK, Watrous ML, et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody rhuMab-E25 study group. *N Engl J Med.* 1999;341:1966-73.
110. Leath T, Singla M, Peters S. Novel and emerging therapies for asthma. *Drug Discov Today.* 2005;10:1647-55.
111. Bousquet J, Wenzel S, Holgate S, Lumry W, Freeman P, Fox H. Predicting response to omalizumab, an anti-IgE antibody, in patients with allergic asthma. *Chest.* 2004;125:1378-86.
112. García A, Adler M, Humbert M. Difficult asthma. *Allergy.* 2003;58:114-21.
113. Oba Y, Salzman GA. Cost-effectiveness analysis of omalizumab in adults and adolescents with moderate-to-severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:265-9.
114. Stewart GE, Díaz JD, Lockey RF, Seleznick MJ, Trudeau WL, Ledford DK. Comparison of oral pulse methotrexate with placebo in the treatment of severe glucocorticosteroid-dependent asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1994;94:482-9.
115. Coffey MJ, Sanders G, Eschenbacher WL, Tsien A, Ramesh S, Weber RW, et al. The role of methotrexate in the management of steroid-dependent asthma. *Chest.* 1994;105:117-21.
116. Kanzow G, Nowak D, Magnussen H. Short term effect of methotrexate in severe steroid-dependent asthma. *Lung.* 1995;173:223-31.
117. Ogirala RG, Sturm TM, Aldrich TK, Meller FF, Pacia EB, Keane AM, et al. Single, high-dose intramuscular triamcinolone acetonide versus weekly oral methotrexate in life-threatening asthma: A double-blind study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:1461-6.
118. Marin MG. Low-dose methotrexate spares steroid usage in steroid-dependent asthmatic patients: A meta-analysis. *Chest.* 1997;112:29-33.
119. Davies H, Olson L, Gibson P. Methotrexate as a steroid sparing agent for asthma in adults (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, 2004. Oxford: Update Software Cochrane Database Syst Rev. 2000;2):CDOO0391.
120. Stempel DA, Lammert J, Mullarkey MF. Use of methotrexate in the treatment of steroid-dependent adolescent asthmatics. *Ann Allergy.* 1991;67:346-8.
121. Guss S, Portnoy J. Methotrexate treatment of severe asthma in children. *Pediatrics.* 1992;89:635-9.
122. Coren ME, Rosenthal M, Bush A. The use of cyclosporine in corticosteroid dependent asthma. *Arch Dis Child.* 1997;77:522-3.
123. Alexander AG, Barnes NC, Kay AB, Corrigan CJ. Can clinical response to cyclosporin in chronic severe asthma be predicted by an in vitro T-lymphocyte proliferation assay? *Eur Respir J.* 1996;9:1421-6.

124. Lock SH, Kay AB, Barnes NC. Double-blind, placebo-controlled study of cyclosporin A as a corticosteroid-sparing agent in corticosteroid-dependent asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153:509–14.
125. Nizankowska E, Soja J, Pinis G, Bochenek G, Sladek K, Domagala B, et al. Treatment of steroid-dependent bronchial asthma with cyclosporin. *Eur Respir J.* 1995;8:1091–9.
126. Evans DJ, Cullinan P, Geddes DM, Walters EH, Jones PW. Ciclosporina como agente economizador de corticosteroides orales en el asma estable. (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
127. Mazer BD, Gelfand EW. An open-label study of high-dose intravenous immunoglobulin in severe childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1991;87:976–83.
128. Jakobsson T, Croner S, Kjellman NI, Pettersson A, Vassella C, Bjorksten B. Slight steroid-sparing effect of intravenous immunoglobulin in children and adolescents with moderately severe bronchial asthma. *Allergy.* 1994;49:413–20.
129. Niggemann B, Leupold W, Schuster A, Schuster R, v Berg A, Grubl A, et al. Prospective, double-blind, placebo-controlled, multicentre study on the effect of high-dose, intravenous immunoglobulin in children and adolescents with severe bronchial asthma. *Clin Exp Allergy.* 1998;28:205–10.
130. Salmun LM, Barlan I, Wolf HM, Eibl M, Twarog FJ, Geha RS, et al. Effect of intravenous immunoglobulin on steroid consumption in patients with severe asthma: A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Allergy Clin Immunol.* 1999;103:810–5.
131. Shinkai M, Rubin BK. Macrolides and airway inflammation in children. *Paediatr Respir Rev.* 2005;6:227–35.
132. Hatipoglu U, Rubinstein I. Low-dose, long-term macrolide therapy in asthma: An overview. *Clin Mol Allergy.* 2004;2:4.
133. Simpson JL, Powell H, Boyle MJ, Scott RJ, Gibson PG. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:148–55.
134. Leichtl S, Schmid-Wirlitsch C, Bredenbröker D, Rathgeb F, Wurst W. Roflumilast, a new orally active, selective phosphodiesterase 4 inhibitor is effective in the treatment of asthma. *Eur Respir J.* 2002;20:3035 (abstract).
135. Bousquet J, Aubier M, Sastre J, Izquierdo JL, Adler LM, Hofbauer P, et al. Comparison of roflumilast, an oral anti-inflammatory, with beclomethasone dipropionate in the treatment of persistent asthma. *Allergy.* 2006;61:72–8.
136. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2009;360:973–84.
137. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med.* 2009;360:985–93.
138. Hunt LW, Swedlund HA, Gleich GJ. Effect of nebulized lidocaine on severe glucocorticoid-dependent asthma. *Mayo Clin Proc.* 1996;71:361–8.
139. Decco ML, Neeno TA, Hunt LW, O'Connell EJ, Yunginger JW, Sachs MI. Nebulized lidocaine in the treatment of severe asthma in children: A pilot study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999;82:29–32.
140. Payne D, Bush A. Phenotype-specific treatment of difficult asthma in children. *Paed Respir Rev.* 2004;5:116–23.
141. Fleming L, Wilson N, Bush A. Difficult to control asthma in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2007;7:190–5.
142. Zacharasiewicz A, Erin EM, Bush A. Noninvasive monitoring of airway inflammation and steroid reduction in children with asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2006;6:155–160.
143. Wenzel SE, Szeffler SJ, Leung DYM, Sloan SI, Rex MD, Martin RJ. Bronchoscopic evaluation of severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156:737–43.
144. Jaffe A, Bush A. Antiinflammatory effects of macrolides in lung disease. *Pediatr Pulmonol.* 2001;31:464–73.
145. Yasui K, Hu B, Nakazawa T, Komiyama A. Theophylline accelerates human granulocyte apoptosis not via phosphodiesterase inhibition. *J Clin Invest.* 1997;100:1677–84.
146. Payne DN, Balfour-Lynn IM, Biggart EA, Bush A, Rosenthal M. Subcutaneous terbutaline in children with chronic severe asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2002;33:356–61.
147. Chung KF, Godard P, Adelroth E, Ayres J, Barnes N, Barnes P, et al. ERS Task Force on Difficult/Therapy-Resistant Asthma. European Respiratory Society. Difficult/therapy-resistant asthma: The need for an integrated approach to define clinical phenotypes, evaluate risk factors, understand pathophysiology and find novel therapies. *Eur Respir J.* 1999;13:1198–1208.
148. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:661–75.
149. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodríguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: An evidence-based approach. *Eur Respir J.* 2008;32:1096–110.
150. McKean M, Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000:CD001107.
151. Saglani S, Lenney W. Difficult asthma in the pre-school child. *Paediatr Respir Rev.* 2004;5:199–206.
152. Cane RS, Ranganathan SC, McKenzie SA. What do parents of wheezy children understand by "wheeze"? *Arch Dis Child.* 2000;82:327–32.
153. Aguilar Fernández A, González Álvarez MI, Villa Asensi JRA. ¿Cómo definen los padres los ruidos respiratorios en los lactantes? *Rev Asma.* 2006;13:17–8.
154. Faniran AO, Peat JK, Woolcock AJ. Persistent cough: Is it asthma? *Arch Dis Child.* 1998;79:411–4.
155. Pérez-Yarza EG, Villa JR, Cobos N, Navarro M, Salcedo A, Martín C, et al. Espirometría forzada en preescolares sanos bajo las recomendaciones de la ATS/ERS: estudio CANDELA. *An Pediatr (Barc).* 2009;70:3–11.
156. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HG, Aurora P, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:1304–45.
157. Krawiec ME, Westcott JY, Chu HW, Balzar S, Trudeau JB, Schwartz LB, et al. Persistent wheezing in very young children is associated with lower respiratory inflammation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1338–43.
158. Douwes J, Gibson P, Pekkanen J, Pearce N. Non-eosinophilic asthma: Importance and possible mechanisms. *Thorax.* 2002;57:643–8.
159. Saglani S, Malmstrom K, Pelkonen AS, Malmberg LP, Lindahl H, Kajosaari M, et al. Airway remodeling and inflammation in symptomatic infants with reversible airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:722–7.
160. Saglani S, Payne DN, Zhu J, Wang Z, Nicholson AG, Bush A, et al. Early detection of airway wall remodeling and eosinophilic inflammation in preschool wheezers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:858–64.
161. Villa JR, García G, Rueda S, Nogales A. Serum eosinophilic cationic protein may predict clinical course of wheezing in young children. *Arch Dis Child.* 1998;78:448–52.
162. 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;162:1403–6.

163. Baraldi E, De Jongste JC, European Respiratory Society/ American Thoracic Society. Measurement of exhaled nitric oxide in children. *Eur Respir J.* 2002;20:223–37.
164. Midulla F, De Blic J, Barbato A, Bush A, Eber E, Kotecha S, et al. ERS Task Force. Flexible endoscopy of paediatric airways. *Eur Respir J.* 2003;22:698–708.
165. Schellhase DE, Fawcett DD, Schutze GE, Lensing SY, Tryka AF. Clinical utility of flexible bronchoscopy and bronchoalveolar lavage in young children with recurrent wheezing. *J Pediatr.* 1998;132:312–8.
166. Carr MM, Nagy M, Pizzuto MP, Poje CP, Brodsky LS. Correlation of findings at direct laryngoscopy and bronchoscopy with gastroesophageal reflux disease in children: A prospective study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;127:369–74.
167. Colombo JL. Pulmonary aspiration and lipid-laden macrophages: In search for gold (standard). *Pediatr Pulmonol.* 1999;28:79–82.
168. Saglani S, Nicholson AG, Scallan M, Balfour-Lynn I, Rosenthal M, Payne DN, et al. Investigation of young children with severe recurrent wheeze: Any clinical benefit? *Eur Respir J.* 2006;27:29–35.
169. Ducharme FM, Lemire C, Noya FJ, Davis GM, Alos N, Leblond H, et al. Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children. *N Engl J Med.* 2009;360:339–53.
170. Bacharier LB, Phillips BR, Zeiger RS, Szeffler SJ, Martínez FD, Lemanske Jr RF, et al. Episodic use of an inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in preschool children with moderate-to-severe intermittent wheezing. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:1127–35.
171. Panickar J, Lakhampaul M, Lambert PC, Kenia P, Stephenson T, Smyth A, et al. Oral prednisolone for preschool children with acute virus-induced wheezing. *N Engl J Med.* 2009;360:329–38.