

ASMA EN PEDIATRÍA

DR. JORGE MACKENNEY P.

BRONCOPULMONAR INFANTIL CLC.

PROFESOR ASISTENTE DE PEDIATRÍA, FACULTAD DE MEDICINA.

UNIVERSIDAD DE CHILE.

RESUMEN

El asma es la enfermedad crónica más prevalente de la infancia en todo el mundo, lo que determina una significativa presión sobre los sistemas de salud y sobre todo sobre la calidad de vida de las personas y sus familias.

El asma no se presenta igual en el niño y el adulto, especialmente a menor edad. Por ello es indispensable para quien trata a estos pacientes conocer su etiopatogenia y características clínicas, fisiopatológicas, y especialmente terapéuticas, con el fin de desarrollar una adecuada estrategia de manejo y control del asma, estableciendo un diagnóstico precoz y preciso, medidas de tratamiento acordes a una clasificación estandarizada, y objetivos de control y educación a la familia y el menor.

SUMMARY

The asthma is the more prevalent chronic disease of the childhood, anywhere around the world, which mainly determines a significant pressure on the health systems and affects the quality of life of the kids and their families.

The asthma does not attack at the same form children and adults, specially the youngest. For that reason, it is indispensable to know the etiopathogenia, the clinical spectrum, the physiopathology, and specially the therapeutics armamentarium. The goal is to develop a suitable strategy of handling the disease, establishing an early and precise diagnosis, in accord a guidelines, with the objective to obtain a good control of the asthma and educate the children and their families.

I DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas, que afecta a todas las edades, y por su magnitud, tiene gran trascendencia en salud pública.

En esta revisión analizaremos los aspectos generales del asma en niños, fundamentalmente, mayores de cinco años; pues el preescolar y lactantes con síntomas obstructivos requieren de un análisis diferente.

Aunque en la actualidad no existe una definición de consenso, la que mayor aceptación tiene es la que propone la estrategia global para el asma (GINA): "El asma corresponde a una inflamación crónica de las vías aéreas en la que tienen un papel destacado determinadas células y mediadores. Esta se asocia a hiperreactividad bronquial con episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos, especialmente durante la noche o la madrugada. Estos episodios se asocian generalmente con un mayor o menor grado de obstrucción al flujo aéreo, reversible en forma espontánea o con tratamiento". Sin embargo, con fines epidemiológicos se utilizan síntomas sugerentes de asma (sibilancias en los últimos doce meses), asociados o no a la demostración de hiperreactividad bronquial (1, 2).

La prevalencia del asma se ha elevado significativamente en las últimas décadas y seguirá incrementándose, ya que para el año 2025 la población urbana llegará a un 59%. A nivel mundial el asma es la enfermedad crónica más común de la edad pediátrica, es la causa de mayor ausentismo escolar y se considera que puede afectar a casi 300 millones de personas, de las que fallecen más de 180.000. Finalmente, las condiciones de vida de estos enfermos generan gran deterioro en su calidad de vida, estimándose una pérdida de más de 15 millones de años desajustados por año.

De acuerdo a lo encontrado en estudio ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) (3) en Chile se encuestó 24.470 niños, mostrando cifras de prevalencia actual de sibilancias (últimos 12 meses) desde 16.5% a 20.0% en el grupo de 6-7 años, y desde 6.8% a 11.7% en niños de 13-14 años. La prevalencia acumulativa de asma (como posible diagnóstico) fue desde 9.7% a 16.5% en los de 6-7 años, y desde 7.3% a 12.4% en el grupo de 13-14 años (4). En Chile como en la región de América Latina, en los dos grupos estudiados se ha observado una prevalencia significativamente menor de asma alguna vez (posible diagnóstico) comparada con la prevalencia de sibilancias en los últimos 12 meses, reflejando un subdiagnóstico de la enfermedad. La información actualmente disponible revela que las cifras de prevalencia de síntomas respiratorios relacionados con asma en escolares chilenos son altas y parecidas a aquellas encontradas en otras regiones con mayor desarrollo (5). Esto también se observó en

adultos jóvenes (20-44 años) de la ciudad de Limache, a quienes se les aplicó la encuesta de European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) (6) modificada, obteniéndose valores de sibilancias en los últimos 12 meses cercanos al 27% y cifras de asma alguna vez cercanas al 5% (7).

II. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de asma en el niño y adolescente es fundamentalmente clínico y se basa en cuatro principios fundamentales:

- Presencia de historia clínica y/o examen físico sugerentes de asma.
- Demostración de obstrucción al flujo aéreo.
- Determinar el rol ejercido por los desencadenantes.
- Exclusión de otros diagnósticos (diagnóstico diferencial).

a. Historia clínica y examen físico

Los síntomas cardinales del asma son: Sibilancias, disnea o dificultad para respirar, tos, generalmente irritativa, en accesos y de predominio nocturno o matinal y sensación de opresión torácica que en algunos niños es referido como dolor; estos son de carácter recurrente y suelen presentarse en forma episódica, espontánea o tras la exposición a factores desencadenantes (infecciones especialmente virales, alergenos, humo de tabaco y contaminantes, irritantes ambientales, ejercicio, emociones, aire frío, drogas, etc.). Se caracterizan por tener variabilidad estacional y/o diaria, acentuándose en la noche o al despertar. La respuesta positiva de los síntomas con el uso de broncodilatadores apoya el diagnóstico, aunque la falta de respuesta no lo excluye.

El antecedente de familiares directos (padres y/o hermanos) con asma y una historia personal de dermatitis atópica y/o rinitis alérgica son factores predictores de asma, por lo que en la historia clínica y en el examen físico se deben buscar dirigidamente.

Dada la presentación episódica del asma bronquial, el examen físico puede ser normal en los períodos inter críticos.

Durante las exacerbaciones de asma, como se verá más adelante, estos síntomas toman mayor relevancia, acentuándose la tos, aparición de sibilancias respiratorias, en ocasiones inspiratorias y cuando la obstrucción bronquial es severa, las sibilancias pueden estar ausentes con disminución o ausencia del murmullo pulmonar, espiración prolongada y signos de hiperinsuflación pulmonar con aumento del diámetro anteroposterior del tórax. En situaciones más severas aparece quejido, aleteo nasal, retracciones, polipnea, dificultad para hablar, alimentarse y compromiso de conciencia variable (1).

b. Demostración de obstrucción al flujo aéreo

La medición objetiva de la función pulmonar es importante como apoyo al diagnóstico de asma. La limitación obstructiva al flujo aéreo y su modificación parcial o total con broncodilatador son características (VEF1/CVF, VEF1 y FEF 25-75 disminuidos).

La espirometría debe ser realizada e interpretada de acuerdo a estándares internacionales definidos por la ATS (American Thoracic Society, 1994) (8,9) y estándares nacionales recomendados por la rama de en-

fermedades respiratorias de la Sociedad Chilena de Pediatría (2000) (10), en un laboratorio de función pulmonar y por personal entrenado y calificado.

La medición del flujo espiratorio máximo (PEF) y la monitorización de su variabilidad diaria son de menor utilidad, pero puede ser utilizado en la clasificación, tratamiento y seguimiento. La medición del PEF no reemplaza a la espirometría.

La medición de la hiperreactividad de la vía aérea por medio de pruebas de provocación bronquial con metacolina y/o ejercicio pueden ayudar al diagnóstico de asma. Estos exámenes deben ser realizados en laboratorios de función pulmonar estandarizados e indicados por un médico especialista. Son útiles en pacientes con sospecha clínica de asma en los que la espirometría es normal. Pueden ser utilizados además en el seguimiento.

c. Determinar el rol ejercido por los desencadenantes

Es importante determinar los posibles desencadenantes o gatillantes de exacerbaciones o persistencia de la sintomatología propia del asma, por lo que debe evaluarse siempre la existencia de alergia e interpretarse de acuerdo a cada paciente, mediante un test cutáneo o IgE sérica específica. Una IgE específica elevada y/o un test cutáneo positivo tienen valor si se asocian a síntomas (11). Estos estudios deben ser orientados a los alérgenos sospechosos y relevantes al área geográfica. Así mismo hay que considerar como posibles desencadenantes las infecciones especialmente virales, humo de tabaco y contaminantes, irritantes ambientales, ejercicio, emociones, aire frío, drogas, entre otros.

d. Diagnóstico diferencial

Es fundamental considerar siempre otras posibilidades diagnósticas antes de catalogar a un paciente de asmático, especialmente a menor edad. En la Tabla 1 se encuentran posibles etiologías que pueden en-

TABLA 1/ DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Rinosinusitis Crónica
Reflujo Gastroesofágico
Infecciones virales recurrentes del aparato respiratorio bajo
Daño post infecciosos
Bronquiectasias
Fibrosis Quística
Displasia Broncopulmonar
Tuberculosis pulmonar
Malformación Congénita de la vía aérea y estructuras torácicas
Aspiración de cuerpo extraño
Disquinesia ciliar primaria
Inmunodeficiencias
Enfermedades cardíacas congénitas
Ataques de pánico y síndrome de hiperventilación
Disfunción de cuerdas vocales

algún momento dar sintomatología sugerente de asma. Además hay que considerar otro diagnóstico cuando no exista respuesta adecuada al tratamiento. Finalmente se debe realizar una radiografía de tórax antero posterior y lateral en todo paciente que consulte por sospecha de asma para evaluar diagnóstico diferencial.

III. FISIOPATOLOGÍA

El asma es un desorden inflamatorio de las vías aéreas, en las cuales están involucradas múltiples células y mediadores, dando como resultado cambios fisiopatológicos característicos (12). Aunque los mecanismos por los cuales se desarrolla esta enfermedad no están claramente dilucidados, el patrón inflamatorio está fuertemente relacionado con la hiperreactividad bronquial y los síntomas de asma.

La inflamación de la vía aérea es persistente, incluso en pacientes con síntomas episódicos, aunque la relación entre la severidad de la enfermedad y la intensidad de la inflamación no están claramente correlacionadas. La inflamación afecta a toda la vía aérea, pero su efecto fisiopatológico más trascendente se da a nivel de la vía aérea de tamaño intermedio. Este patrón inflamatorio es similar en diferentes formas de asma y diferentes edades.

Las características de las células inflamatorias son las propias de una inflamación alérgica, donde se encuentran **mastocitos** activados que liberan potentes mediadores broncoconstrictores (histamina, leucotrienos, prostaglandina D2), los que son activados por alergenos o estímulos osmóticos como los que ocurren durante el ejercicio. Aparentemente existe un incremento de mastocitos en el músculo liso bronquial que puede estar relacionado con la hiperreactividad bronquial (13, 14). Los **eosinófilos** (15) aumentados en número en la vía aérea, liberan entre otras la proteína básica que destruye el epitelio bronquial. Además, parece que estos están relacionados con la remodelación de la vía aérea. Los **linfocitos T** (16) que se encuentran aumentados en número liberan citoquinas específicas como, IL-4, IL-5, IL-9 y IL-13, que determinan una respuesta inflamatoria eosinofílica, con incremento de IgE por linfocitos B, desarrollando finalmente una respuesta tipo Th2 (17). Las **células dendríticas** ubicadas en la superficie de la vía aérea son capaces de captar los alergenos y llevarlos a los nódulos linfoides asociados al tejido bronquial, donde interactúan con la línea linfocítica T, estimulando la producción de células Th2. También los **macrófagos** y **neutrófilos** juegan un rol en la inflamación de la vía aérea ya sea activándola o bien amplificándola (18).

Estas células liberan más de 100 diferentes mediadores (19) que determinarán un proceso inflamatorio persistente con cambios estructurales de la vía aérea que abarcan desde el epitelio, músculo liso, vasos, tejido conectivo hasta los nervios (20, 21). Estos cambios pueden en algunos casos y, desde muy precoz en el desarrollo de esta enfermedad, determinar cambios definitivos, lo que se ha llamado remodelación de la vía aérea. Esta consiste en un cambio estructural permanente, aparentemente no reversible, que se desarrolla en toda la estructura bron-

quial, caracterizada por fibrosis subepitelial, hipertrofia e hiperplasia de musculatura lisa, proliferación de vasos y de glándulas submucosas y células secretoras, que determinan hipersecreción bronquial (22, 23, 24, 25, 26).

Esta condición inflamatoria de la vía aérea especialmente de la de mediano calibre, determina resistencia al flujo aéreo, con obstrucción bronquial de diferente magnitud, atrapamiento aéreo e hiperinsuflación, asociado a hipersecreción bronquial; fenómenos que son la base de los síntomas ya descritos.

IV. CLASIFICACIÓN DE ASMA SEGÚN SEVERIDAD

La clasificación del asma bronquial se basa en la severidad de la enfermedad, dada por términos clínicos y funcionales respiratorios, y no en su etiología, pues esta última generalmente no se puede definir claramente o resulta inoficiosa, salvo en los casos de asma ocupacional, poco frecuente en pediatría. Luego de iniciado el tratamiento, el grado de severidad debe ser evaluado periódicamente, basándose en la evolución clínica, el uso de medicamentos y la función pulmonar. El asma persistente leve generalmente es subvalorada por el paciente, sus padres o el médico tratante, lo que condiciona riesgo de exacerbaciones severas. Todo paciente que ha requerido hospitalización por una exacerbación severa se clasificará como severo durante un período mínimo de un año.

En Chile se han adoptado diferentes clasificaciones, la última determinaba tres niveles de severidad basada fundamentalmente por número de exacerbaciones (2). Sin embargo, la evidencia actualmente disponible la clasifica en 4 grados basada en síntomas y función pulmonar (1, 2, 27, 28). Ver Tabla 2.

Pero no basta clasificar bien a un enfermo asmático, pues el asma es una enfermedad eminentemente dinámica y variable, por ello en los últimos años gran parte de los esfuerzos han estado en determinar cómo definir un paciente asmático controlado. Lo que en otras enfermedades crónicas resulta fácil, como ocurre en la HTA o Diabetes, en el asma es extremadamente complejo, pues no existe un parámetro clínico, funcional o de laboratorio de fácil acceso que nos permita establecer cuando un paciente está bien controlado. GINA en su última versión agrega un aspecto a la clasificación de los asmáticos tratados, que según nivel de síntomas o función pulmonar, determina el grado de control de estos. Así, por ejemplo un paciente con un asma persistente severa deberá llevar el "apellido" de controlado, parcialmente controlado o no controlado (1, 29). Ver Tabla 3.

V. TRATAMIENTO

El asma es una enfermedad crónica que requiere tratamiento y control permanente con el fin de permitir la mejor calidad de vida posible. El desarrollo farmacológico ha estado orientado en buscar mejores drogas con mínimos efectos adversos, obteniendo la mayor adherencia

posible. Sin embargo, actualmente no existe cura para el asma y el tratamiento bien llevado controla pero, no evita su progresión.

El objetivo del tratamiento es lograr ausencia de síntomas, evitar exacerbaciones y hospitalizaciones por asma grave, mantener la función pulmonar normal o cercana a lo normal, realizar una actividad diaria y ejercicio en forma normal, evitar los efectos adversos de los medicamentos y prevenir la mortalidad por asma. El adecuado tratamiento contempla cinco aspectos fundamentales y complementarios:

1. Clasificación del grado de severidad, ya descrito en párrafo anterior.

2. Tratamiento farmacológico.

El tratamiento farmacológico se indica según la severidad del asma, es de carácter escalonado y dinámico en el tiempo, por lo que debe ajustarse a las variaciones propias de la enfermedad, requiriendo un control clínico y de función pulmonar frecuente. El tratamiento incluye el uso de medicamentos controladores y sintomáticos. Los primeros actúan como agentes antiinflamatorios y se deben emplear diariamente y por períodos prolongados; su objetivo es controlar la enfermedad.

Los medicamentos sintomáticos o alivadores actúan rápidamente y su objetivo es revertir la broncoconstricción. (Ver tratamiento de exacerbaciones).

• Corticoesteroides inhalatorios (CI)

Son los medicamentos antiinflamatorios más eficaces para controlar los síntomas del asma, mejorar la función pulmonar y la calidad de vida. Deben ser utilizados en forma permanente. La dosis inicial del CI debe ser adecuada a la severidad del asma y se irá modificando en los controles periódicos de la clínica y la función pulmonar. Una vez controlada la enfermedad a lo menos por un período de tres a seis meses, debe considerarse la disminución de la dosis con el fin de utilizar la más baja posible. La gran mayoría se controlan con dosis bajas de CI. Se recomienda utilizar budesonida o fluticasona en dos dosis diarias. La ciclesonida se administra una vez al día. En los enfermos controlados se puede administrar budesonida en polvo seco en una dosis diaria. En niños las dosis superiores a 400mcg de budesonida se asocia a efectos adversos sistémicos: retraso de crecimiento y supresión adrenal. El tipo de droga y su dosificación se indica en forma escalonada, dependiendo de la severidad de la enfermedad. Se debe avanzar a una etapa superior si el asma no se controla, asumiendo que la adherencia al tratamiento y la técnica de administración son satisfactorias. Es importante considerar que la adherencia fluctúa entre un 30-70% y que los inhaladores que tienen hidrofluoroalcanos como propelente (rotulados como HFA) permiten una mayor y más profunda im-

TABLA 2/ CLASIFICACIÓN DE ASMA SEGÚN SEVERIDAD (GINA 2006)

	Síntomas diurnos	Síntomas nocturnos	PEF o VEF1 ----- Variabilidad PEF
Nivel 1 Leve Intermitente	< 1 vez semana Exacerbaciones breves Asintomático y PEF normal entre crisis	≤ 2 veces por mes	≥ 80% ----- < 20%
Nivel 2 Leve Persistente	> 1 vez por semana, pero < 1 vez al día Exacerbaciones pueden afectar la actividad física y el sueño. Tos por ejercicio	> 2 veces mes	≥ 80% ----- 20-30%
Nivel 3 Moderada Persistente	Síntomas diarios Exacerbaciones comprometen la actividad física y sueño Uso diario de β 2 agonista de acción corta	> 1 vez semana	60-80% ----- > 30%
Nivel 4 Severa Persistente	Síntomas continuos Exacerbaciones frecuentes Limitación de la actividad física	Frecuentes	≤ 60% ----- > 30%

TABLA 3/ NIVELES DE CONTROL DEL ASMA

Característica	Controlada (Todos)	Parcialmente controlada	No controlada
Síntomas diurnos	Ninguno ≤ 2 /sem	Más de 2 /sem	
Limitación de sus actividades	Ninguno	presentes	Tres o más de estos en cualquier semana
Síntomas nocturnos o despertares	Ninguno	presentes	
Uso de rescatadores	Ninguno ≤ 2 /sem	Más de 2 /sem	
Función pulmonar (VEF1 o PEF)	Normal	< del 80% predicho o mayor personal	
Exacerbaciones	Ninguno	Una o más al año	Una en cualquier semana

pactación del medicamento en la pequeña vía aérea, lo que tiene gran relevancia cuando estamos frente a un niño y su familia. (30 al 36).

• Mecanismo de acción

Se ha demostrado que las células del epitelio naso-bronquial están altamente pobladas con receptores específicos para los esteroides. Estos receptores se ubican en el citoplasma, constituyendo un dímero, que al unirse al esteroide, se activa formando un complejo fosforilado que migra al núcleo, donde actúa sobre una secuencia específica de DNA, produciendo la inhibición o supresión de los factores de transcripción: ap-1 (proteína activada-1), factor nuclear de células T activadas y factor nuclear Nkb, que es el más importante. Este último, regula la expresión de los múltiples genes comprometidos en las principales respuestas inflamatorias e inmunológicas. A nivel nuclear los CI. inhiben la transcripción de los genes de las principales citokinas inflamatorias: interleukinas (IL)-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-11, IL-12, IL-13; interferon gama (IF- γ); factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α); factor estimulante colonias de granulocitos-monocitos (GM-GSF); RANTES y proteína catiónica mayor (MCP). Además inhiben enzimas como la óxido nítrico sintetasa (iNOS), la ciclooxygenasa (COX), la endotelina-1, las moléculas de adhesión ICAM-1, VCAM-1 (actúan facilitando el tráfico de las células inflamatorias hacia el sitio de inflamación) y los receptores nk1 (receptores de la sustancia P). Aumentan la transcripción de genes antiinflamatorios. Tabla 4.

A nivel celular los corticoides intervienen en la redistribución hacia la

TABLA 4/ EFECTOS DE LOS CI SOBRE LA TRANSCRIPCIÓN GÉNICA

1. Lipocortina -1 que es un inhibidor de la fosfolipasa-A, de tal manera que los esteroides inhiben la producción de prostaglandinas, leucotrienos y PAF (factor activador plaquetario).
2. Gen del inhibidor de la proteasa secretada por leucocitos (anti-proteasa)
3. Proteína inhibidora del factor NkB (IkB).
4. Receptor antagonista de la IL-1.
5. Aumentan la expresión de la endopeptidasa neural que degrada los neuropéptidos (bradi y taquicinina, que corresponden a péptidos inflamatorios, broncoconstrictores).

circulación y en la sobrevida de las diferentes células inflamatorias: a nivel del macrófago: disminuyen la secreción de citokinas y quimokinas, en el eosinófilo inhiben la liberación de mediadores inflamatorios, radicales de oxígeno y de la proteína básica del eosinófilo. Además reducen la cantidad de eosinófilos circulantes y disminuyen la sobrevida de éste. A nivel del linfocito T: inhiben su activación, bloqueando la secreción de citokinas. Disminuyen el porcentaje de mastocitos y células dendríticas en la mucosa y aumentan el recuento de neutrófilos en la periferia. En la célula endotelial disminuyen la permeabilidad vascular, la angiogénesis (formación de nuevos vasos) y su descamación (37).

Disminuyen la secreción de mucus y la expresión de la glicoproteína

que espesa el mucus.

A nivel del músculo liso bronquial, producen un aumento de la expresión del receptor beta-adrenérgico y disminuyen la hiperreactividad bronquial. Este efecto se alcanza en varias semanas o después de meses de iniciado el tratamiento, y su magnitud varía entre los distintos pacientes; no alcanzando, con frecuencia, a desaparecer totalmente. Se ha demostrado además, que el tratamiento de mantención con CI. disminuye la respuesta a histamina, a agonistas colinérgicos, a alérgenos, al ejercicio y a aire frío.

El efecto de los esteroides sobre la remodelación de la vía aérea no está aún bien aclarado ni bien documentado. Existe alguna evidencia no concluyente que disminuiría el grosor de la membrana basal. Sin embargo los últimos estudios en niños demuestran que los CI. permiten controlar bien los síntomas del asma pero no logran controlar el curso crónico de la misma, pese al uso precoz.

Efectos sistémicos de los esteroides inhalatorios

Los efectos sistémicos de los CI. han sido extensamente estudiados y se ha visto que dependen de la edad del paciente, de las diferencias individuales, de la dosis utilizada y de las propiedades farmacocinéticas de los CI. Existe suficiente evidencia de que los CI. administrados en dosis bajas y por períodos prolongados son seguros en niños mayores de cuatro años.

Los efectos más relevantes se encuentran en el **Eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS)**, los estudios a largo plazo muestran que los CI. en dosis equivalentes a 400 mcg o menos de budesonida no se han asociado a compromiso del eje HHS. A dosis mayores, la beclometasona tiene mayor efecto supresor que la budesonida y la fluticasona, lo que conlleva riesgo de supresión adrenal frente a situaciones de estrés (38, 39).

Densidad ósea: La regulación de la masa ósea es un fenómeno complejo y dinámico, que depende del balance entre la formación ósea, que se evalúa con marcadores como la osteocalcina y las fosfatases alcalinas, y por otra parte, de la reabsorción ósea determinada por la medición de hidroxiprolina en orina. No hay estudios que muestren efectos en la densidad mineral ósea con el uso prolongado de CI. en dosis de 400 mcg/día de budesonida o equivalente. Estudios a corto plazo en pacientes con asma leve con dosis mayores a 800 mcg/día de beclometasona o equivalente, mostrarían una disminución en la formación y degradación ósea. Queda por demostrar el efecto de los CI. en el turnover óseo a largo plazo.

Crecimiento: Cabe recalcar que los niños con asma moderada y severa tienen un patrón de crecimiento diferente al niño normal, ya que presentan un retraso de la pubertad, una desaceleración de la curva de crecimiento en la preadolescencia y un retraso y prolongación del crecimiento. Todo lo anterior complica la evaluación del efecto sobre el crecimiento de los CI. Los distintos grupos etarios parecen tener susceptibilidades diferentes en cuanto al efecto de los CI. en el crecimiento, siendo los niños de cuatro a 10 años más susceptibles que los adolescentes.

Se ha demostrado que el retardo del crecimiento en estudios a corto y mediano plazo es dosis dependiente. De los corticoides inhalatorios disponibles, la beclometasona es la que tiene mayor impacto sobre el crecimiento y la fluticasona es el CI. que lo compromete menos. El retardo en el crecimiento con uso de CI. es mayor al comienzo del tratamiento y en los niños que tienen talla baja antes de iniciar su uso. En resumen, dosis equivalentes a 200 mcg o menos de budesonida diarias no producen retardo del crecimiento (41-45).

Cataratas: No se ha demostrado que el uso de CI; incluso en dosis elevadas de 800mcg o equivalentes de budesonida, lleven al desarrollo de catarata subcapsular posterior del cristalino, a menos que el enfermo haya recibido esteroides sistémicos con anterioridad o durante el tratamiento con CI. De todas maneras todo niño tratado con CI. en dosis altas debe ser evaluado por oftalmólogo una vez al año (46).

Tejido conectivo: A nivel del tejido conectivo, los corticoides orales producen adelgazamiento de la piel, aparición de telangiectasias y petequias, por alteraciones estructurales de la dermis. Evidencias tipo A demuestran que CI. administrados en dosis altas pueden producir este efecto en adultos, pero no se han reportado en niños tratados con dosis altas equivalentes a 800 mcg de budesonida o equivalente.

SNC: A nivel del SNC, se han reportado casos aislados de hiperactividad, agresividad, insomnio, etc.

Desarrollo pulmonar: No existe evidencia del efecto que los CI. afecten el desarrollo pulmonar. Sin embargo, han aparecido señales que el uso de corticoides sistémicos en forma precoz en la vida puede determinar menor crecimiento pulmonar (47).

Efectos colaterales de los CI son: candidiasis oral es dosis diaria dependiente, disminuye significativamente con el uso de espaciadores o con el uso de polvo seco. Disfonía es dosis total dependiente, se presenta en un 4-8 % de los niños tratados con beclometasona. No se observa con el uso de budesonida ni fluticasona administradas en forma de polvo seco. Tos e irritación local debida a los aditivos que se agregan a los aerosoles. No se presentan con la formulación en polvo seco.

B2 agonistas de acción prolongada: Son altamente selectivos para los receptores B2 y su efecto tiene una duración de 12 horas. Al igual que los otros B2 agonistas, producen relajación del músculo liso de la vía aérea, mejoran el transporte mucociliar y disminuyen la permeabilidad vascular.

Si no se logra el control de la enfermedad con dosis moderadas de CI se recomienda introducir terapia aditiva, previo a aumentar su dosis. La primera elección son los B2 agonistas de acción prolongada que aumentan la eficacia clínica (síntomas y función pulmonar) de los CI; sin necesidad de aumentar la dosis de estos. El beneficio clínico es mayor que aumentar al doble o cuádruple la dosis de CI. No se ha demostrado que tengan efecto antiinflamatorio, por lo tanto, siempre deben administrarse junto con los CI.

Salmeterol que se caracteriza por una alta lipofilicidad y Formoterol por una intermedia, lo que condiciona en este último un rápido comienzo de acción (tres minutos) (48).

Antagonistas de los receptores de leucotrienos. Son antagonistas de los receptores de leucotrieno cistenyl-1 (cyslt1). En el asma bronquial, actúan disminuyendo la inflamación de la vía aérea, la hiperreactividad bronquial y la contracción del músculo liso. Además son antitusivos. Su acción se inicia ya en las primeras horas o días de su administración.

Se pueden agregar si la enfermedad aun no se logra controlar. En niños con asma persistente leve se pueden usar como terapia única, sin embargo su eficacia es menor que la de los CI (49-51).

El tratamiento del asma, como anteriormente describimos, se basa en la clasificación de severidad y según ello tiene un tratamiento escalonado. Ver Tabla 5.

TABLA 5/ TRATAMIENTO ESCALONADO DEL ASMA

Asma leve intermitente	No requiere tratamiento con fármacos antiinflamatorios. Tratamiento sintomático con B2 agonista de corta acción cuando el paciente lo requiera.
Asma leve persistente	Dosis baja de CI. Otra opción de menor eficacia es el empleo de un antagonista de los receptores de leucotrienos (5 mg diarios en niños de 5 a 10 años y 10 mg diarios en mayores de 10 años en la noche).
Asma moderada persistente	Dosis moderada de CI. Si la enfermedad no se controla agregar B2 agonista de acción prolongada: salmeterol 50 mcg dos veces al día o formoterol 4,5 mcg dos veces al día. Otra opción de menor eficacia es agregar un antagonista de los receptores de leucotrienos en las dosis descritas.
Asma persistente severa	Dosis alta de CI. Cualquiera sea el CI elegido, agregar B2 agonistas de acción prolongada en las dosis ya descritas. Si no hay respuesta, agregar un antagonista de los receptores de leucotrienos. Como última opción indicar corticoesteroides orales por períodos prolongados, empleando la mínima dosis necesaria (dosis única matinal, diaria o día por medio), monitorizando la función adrenal. El tratamiento de elección para el asma bronquial persistente son los CI. No debe utilizarse B2 agonistas de acción prolongada sin el empleo simultáneo de CI.

Forma de administración de los medicamentos inhalatorios.

La forma de administración recomendada en niños mayores de cinco años es el inhalador de dosis medida (MDI) asociado a un espaciador de un volumen de 500 a 750 ml. En los niños que cooperan, tanto los CI como los beta 2 de acción prolongada pueden ser utilizados en polvo seco (52, 53).

Cuando la respuesta al tratamiento es insuficiente se debe evaluar: adherencia al tratamiento, técnica inhalatoria, presencia de factores desencadenantes (tabaco, especialmente en adolescentes, contaminación, drogas, estrés), presencia de otras patologías (preferentemente rinosinusales,) y diagnósticos diferenciales.

3. Control de factores desencadenantes o agravantes

El control de los factores desencadenantes o agravantes (infecciones, alérgenos, tabaco, irritantes ambientales, alimentos y drogas) reduce las exacerbaciones y necesidad de medicamentos, sin embargo no existe evidencia de la eficacia del control ambiental. Es aconsejable cubrir colchones y almohadas con fundas impermeables, lavar y asolear la ropa de cama con ciclo de agua caliente y eliminar peluches de la pieza. Se sugiere no tener mascotas al interior de la casa, eliminar hongos y cucarachas. Se debe evitar la exposición al humo del tabaco, a irritantes ambientales (calefacción a leña, parafina y carbón) y suspender actividad física en días de preemergencia y emergencia ambiental. Se recomienda no visitar lugares de hacinamiento en períodos epidémicos y evitar contacto con personas con infecciones respiratorias virales. Se debe colocar anualmente la vacuna contra la influenza.

4. Educación y auto manejo

Debe ser permanente y progresiva para mejorar la adhesión al tratamiento y lograr un mejor control del asma. Se debe mantener en todas las visitas de seguimiento clínico y deben participar todos los miembros del equipo implicados.

Se ha comprobado en reiteradas publicaciones que los programas educativos que incluyen un plan de acción por escrito junto con el auto manejo y revisión médica regular, disminuyen la morbilidad por asma, mejoran la adhesión al tratamiento, el número de consultas y exacerbaciones, el uso de inhaladores de rescate, las hospitalizaciones y el costo. Junto con ello mejoran la calidad de vida y seguridad de los pacientes. Las intervenciones que sólo se limitan a dar información no son eficaces.

Un programa de educación y automanejo debe incluir: Informar acerca de la enfermedad, su tratamiento y su historia natural; enseñar técnicas de inhalación, reconocer el inicio de exacerbaciones, mejorar la adhesión, establecer buena relación médico-paciente, eliminar temores en paciente y su familia, y mejorar la calidad de vida del paciente.

Cualquier método puede ser utilizado con estos fines y siempre debe tener un plan escrito de auto manejo o medidas a tomar frente a exacerbaciones. Se debe educar a pacientes de todas las edades, enfocándose en los padres cuando el niño es pequeño. En los adolescentes es importante el apoyo familiar para mantener la adherencia al tratamiento.

Auto manejo. Se basa en la monitorización diaria de síntomas y de la flujometría. Es la forma más sensible para detectar crisis y está demo-

trada su utilidad en el asma moderado y severo. El uso de un plan de automanejo constituye una intervención eficaz en el tratamiento del asma. Este plan escrito debe elaborarse según las necesidades individuales de cada paciente, asociados a un tratamiento óptimo y a revisiones regulares. Un plan de automanejo basado en la medición de PEF o en síntomas tiene similar eficacia. Este debe incluir: Dosis diaria de terapia de mantención (controlador), nombre y dosis del broncodilatador en caso de exacerbación (sintomático), enseñar a reconocer síntomas y signos de deterioro clínico, cuándo consultar al médico ante agravación de los síntomas y un teléfono de contacto o emergencias (54).

VI. EXACERBACIONES DE ASMA

Se define como la exacerbación aguda de carácter progresivo en un paciente asmático. Puede ser leve, moderada o severa; esta última llamada crisis de asma grave o status asthmaticus, es la complicación más grave que puede sufrir un paciente asmático, que se reconoce por una falla respiratoria progresiva con refractariedad al tratamiento broncodilatador. Las características clínicas de cada una se describen en la Tabla 6.

El desencadenante más frecuente son las infecciones virales y alérgenos, sin embargo debe evaluarse siempre la falta de adherencia o abandono del tratamiento, exposición al humo del tabaco (especialmente en adolescentes) y otros contaminantes, estrés emocional, drogas y la presencia enfermedades como rinosinusitis (55- 58).

Clasificación de las exacerbaciones de asma:

Cuando existen signos en más de una categoría se debe considerar la de mayor gravedad. Los pacientes con una exacerbación severa tienen riesgo vital y deben ser hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos (UCI).

Los factores asociados con el riesgo de muerte en un paciente con una crisis de asma se detallan en la Tabla 7 (59).

Fisiopatología: En las exacerbaciones graves, especialmente gatilladas por infecciones virales, se produce destrucción del epitelio ciliado con exposición de la submucosa y terminales nerviosos. Este fenómeno conlleva una respuesta inflamatoria progresiva que determina hiperreactividad y broncoconstricción significativas; además, se observa una marcada hipertrofia de las glándulas submucosas y de las células caliciformes, las que secretan un mucus espeso al que se suman células epiteliales descamadas, produciéndose extensos tapones intraluminales que van obstruyendo progresivamente el árbol bronquial. En estas condiciones se observa una obstrucción bronquial progresiva y limitación al flujo espiratorio, lo que determina un incremento dinámico del volumen pulmonar al final de la espiración, que limita la función muscular tanto de la caja torácica como del diafragma. La obstrucción además determina un aumento del PEEP intrínseco, el que condiciona un aumento del trabajo respiratorio con una progresiva hiperinsuflación pulmonar y atrapamiento aéreo.

Como consecuencia de todas las alteraciones descritas se produce una disminución muy significativa de los flujos espiratorios máximos, los

TABLA 6/ EXACERBACIONES DE ASMA

Parámetro	Leve	Moderada	Severa
Disnea	Al caminar	Sentado	Hablando
Hablar	Párrafos	Frases	Palabras
Conciencia	Normal	Normal	Alterada
Frecuencia resp	Aumentada	Aumentada	>30 en > de 5 años >50 de 2 a 5 años
Frecuencia cardiaca	< 100	100-120	> 120
Uso musc accesoria	No	++	+++
Sibilancias	fin espiración	Insp y espiratorias	Audibles sin fonendo o ausencia de murmullo
PEF	> 80%	60 < 80%	< 60%
Sat O2	> 95%	92-95%	< 92%
Pa O2	No necesaria	> 60 mmHg	< 60 mmHg
Pa CO2	No necesaria	< 45 mmHg	> 45 mmHg

TABLA 7/ FACTORES DE RIESGO

- Mala adherencia al tratamiento.
- Exacerbación severa y hospitalización previa, visita al servicio de urgencia en el último año o intubación por exacerbación severa.
- Subvaloración de los síntomas.
- Uso reciente de corticoides orales.
- Uso excesivo de broncodilatadores de acción corta.
- Problemas psicosociales y enfermedades psiquiátricas.
- Requerimiento de tres o más medicamentos para el manejo del asma.
- Asma lóbil.

TABLA 8/ COMPLICACIONES EXACERBACIÓN DE ASMA

- Síndrome de escape de aire.
- Tapones mucosos y Atelectasias.
- Alteraciones electrolíticas (K, P, Mg).
- Miopatía.
- Acidosis Láctica.
- Injuria cerebral.
- Paro Cardiorrespiratorio.

que disminuyen a menos del 50% del valor teórico normal en los casos más severos. Se observa además, una disminución del Volumen de Reserva Espiratoria (VRE) por un aumento del Volumen Residual (VR). Todas las alteraciones anteriores contribuyen a una profunda alteración de la relación ventilación/perfusión con la consecuente hipoxemia progresiva (60, 61).

Tratamiento exacerbaciones de asma

Las unidades de emergencia que atienden pacientes pediátricos deben estar preparadas con personal previamente entrenado en el manejo de estos niños y su familia, destinando un lugar confortable donde los padres puedan acompañar a su hijo, lo que junto a protocolos de atención prediseñados, permitirá un adecuado manejo del niño, del estrés familiar y un menor tiempo de estadía y costo hospitalario.

El primer objetivo del tratamiento es mejorar la hipoxemia: niños que estén saturando por debajo del 94% deben recibir oxígeno con mascarilla de alto flujo.

Tratamiento farmacológico

Broncodilatadores β_2 agonista: Estos medicamentos constituyen la primera línea

de tratamiento farmacológico en la crisis de asma. En los casos leves a moderados podrán utilizarse mediante inhalador presurizado, con un adecuado espaciador, ya que se ha demostrado que son tanto o más efectivos que la nebulización. La dosis individual se debe ajustar al grado de respuesta al tratamiento (62).

Dos a cuatro puff cada 20-30 minutos de acuerdo a la respuesta clínica pueden ser suficientes en casos leves o moderados. Los enfermos que no respondieron inicialmente a repetidas dosis de salbutamol (10 o más puff) deben ser trasladados de inmediato a un Servicio de Urgencia Hospitalario pues se puede estar en presencia de una crisis de asma severa. Dosis repetidas de salbutamol mediante inhalador (puff) son tan efectivas como la nebulización continua si las dosis totales son similares. En los casos más severos la nebulización con oxígeno es mejor tolerada y permite que el fármaco se distribuya mejor a la pequeña vía aérea.

El uso de salbutamol EV se reserva para los pacientes graves y refractarios y con riesgo vital, siempre y cuando los pacientes estén monitoreados en una Unidad de Cuidados Intensivos.

Los β_2 de acción prolongada no tienen ningún rol en el manejo de los pacientes con crisis de asma.

Los efectos colaterales de los β_2 agonista son: taquicardia, aumento del intervalo QT, arritmias, hipertensión o a veces hipotensión, hipokalemia, temblor y alteración de la relación V/Q (27) (Tablas 2 y 3).

Corticoides: Los corticoides, junto con los β_2 agonistas, son los medicamentos esenciales para el manejo adecuado de una crisis de asma; pero debe elegirse siempre corticoides de acción rápida como prednisona, metilprednisolona o hidrocortisona. Hay que recordar que por su farmacocinética los corticoides inician su acción entre cuatro a seis horas después de ser administrados. El uso precoz de un corticoides sistémico permite en un significativo número de enfermos evitar la

progresión de la obstrucción y con ello la hospitalización. La vía oral parece ser tan efectiva como la parenteral, por ello, en niños con crisis de asma moderadas o graves se debe administrar una dosis oral de prednisolona o prednisona de 2 mgr/kg (máximo 40 mgr) (63, 64).

El uso EV se reserva para las crisis de asma severas o los que tienen mala tolerancia oral; en estos casos se puede utilizar: hidrocortisona 4 mgr/kg cada cuatro a seis horas (máximo 400 mgr diarios), o metilprednisolona 0.5-1 mgr/kg cada cuatro a seis horas (máximo 120 mgr diarios). Dosis mayores no tienen ventaja terapéutica pero si efectos sistémicos importantes, como hiperglicemia, hipertensión arterial y en algunos casos psicosis aguda.

Los CI en dosis repetidas (altas) y precoces podrían jugar un rol en el manejo de las exacerbaciones de asma, especialmente las más severas, debido a un efecto no genómico mediado por un fenómeno vasoconstrictor local, el que favorece la disminución de la resistencia de la vía aérea con la consiguiente mejoría de los flujos respiratorios. Su uso estaría indicado por sus efectos precoces como coadyuvante al tratamiento y no reemplazaría en caso alguno a los corticoides sistémicos (65, 66). El problema que representa este tratamiento es por un lado el costo y por otro la necesidad de dosis repetidas en un paciente intensamente obstruido. En niños su verdadero rol está por definirse. Sin embargo recientemente han aparecido publicaciones que demuestran un buen control de las exacerbaciones más leves al incrementar las dosis de CI en polvo seco asociados a B2 de acción prolongada, especialmente Formoterol (67).

Bromuro de Ipratropio: El bromuro de ipratropio es un derivado amonio cuaternario de la atropina que actúa inhibiendo los receptores colinérgicos de la musculatura lisa, provocando broncodilatación. Existe buena evidencia de la seguridad y eficacia de dosis frecuentes de bromuro de ipratropio asociado a B2 agonista en las dos primeras horas de una crisis de asma, y cuando más severa parece ser mayor el beneficio; por ello, si los síntomas son refractarios al tratamiento inicial con B2 agonista, se debe agregar Bromuro de Ipratropio en dosis de 250 mcg mezclado al B2 nebulizado, con un intervalo de no menos de 30 minutos (68, 69).

Aminofilina: Las metixantinas fueron durante mucho tiempo las drogas de primera línea en el manejo del asma grave. Aún se desconoce el verdadero mecanismo de acción; a su efecto como inhibidor de la fosfodiesterasa se ha postulado que estimulan la liberación de catecolaminas endógenas, actúan como B2 agonista y diurético, aumentan la contractibilidad del diafragma, aumenta la unión al AMPc y actúan como antiprostaglandina. Sin embargo, las evidencias actuales muestran que la aminofilina no tiene beneficios en los casos de crisis leves o moderadas y sus efectos adversos son significativos. En la crisis de asma grave, refractarias al tratamiento con múltiples dosis de B2 y corticoides, las metixantinas podrían jugar un rol beneficioso, siempre y cuando se administren a enfermos hospitalizados en una UCIP y bajo monitorización estricta. Se usa una dosis inicial de 5 mg/kg EV en 20 minutos, seguida de una infusión continua de 1 mg/kg/hora, bajo mon-

nitorización cardiológica estricta (70).

Antileucotrienos: Recientemente se ha publicado una primera experiencia en el uso de antileucotrienos en forma EV en pacientes con crisis de asma con buenos resultados, en ellos se utilizó una dosis entre 7 y 10 mgr EV con mejoría del VEF1 significativas. Sin embargo, dado que la evidencia aún es escasa, los antileucotrienos no se deben utilizar en forma rutinaria (71).

Otras Terapias: Existen variadas experiencias con otros medicamentos que no permiten su uso rutinario, así es el caso del Heliox, otros gases anestésicos, sulfato de magnesio y furosemida.

En cuanto al uso de los antibióticos, existe importante evidencia médica que los principales gatillantes de una crisis de asma son las infecciones virales, por lo que su uso está restringido a casos muy seleccionados en los que hay una alta sospecha de infección bacteriana (72).

Ventilación mecánica: En el 5 a 10% de los pacientes con crisis de asma severa se requiere de apoyo ventilatorio. La ventilación asistida se indica en: paro cardiorrespiratorio, pacientes con hipoxemia severa refractaria a tratamiento y en pacientes con deterioro progresivo de conciencia. Los gases arteriales son de mucha utilidad en estos pacientes, pero se debe tener presente que no existe un valor claro sobre el cual se indique la ventilación asistida. La comprobación de una PaCO2 normal y más aún, la hipercapnia como signo evidente de una fatiga muscular deben alertar al clínico (73, 74).

En cuanto a la modalidad de ventilación mecánica la experiencia en ventilación mecánica no invasiva la ha puesto como primera indicación, dada su buena tolerancia y excelentes resultados. En todo caso los parámetros de ventilación deben mantener una satO2 > de 92% sin necesidad de lograr PaO2 normal (hipoxemia permisiva). En lo que respecta a la PaCO2 tampoco se debe ser muy exigente y se debe llevar a un punto donde no provoque acidosis respiratoria (pH > 7.2, hipercapnia permisiva).

Criterios de hospitalización: Exacerbación severa y en caso de exacerbación moderada que esté acompañada de alguno de los siguientes factores de riesgo: ruralidad, problemas psicológicos, asma lóbulo o antecedentes de hospitalización previa en UCI, consulta recurrente en días previos sin resolución del cuadro, presencia de complicaciones pulmonares (barotrauma, neumonía o atelectasia importante) o requerimientos de oxígeno (SaO2 < 92%) post terapia broncodilatadora inicial.

Las complicaciones de una exacerbación de asma son más frecuentes cuanto más severa es la crisis, ya sea por la misma o bien por el tratamiento instaurado. Las más importantes se describen en la Tabla 8.

BIBLIOGRAFÍA

1/ Global Strategy for Asthma Management and Prevention Issued

- GINA 2006 National Institutes of Health. Heart, Lung and Blood Institute.
- 2/** Consenso Chileno para el Diagnóstico y Manejo del Asma Bronquial en niños y en adultos. *Rev Chil Enf Respir* 1995; 11: 134-211.
- 3/** ISAAC Steering Committee. World-wide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998;351:1225-1232.
- 4/** Mallol J, Cortez E, Amarales L, Sánchez I, Calvo M, Soto S, Strickler A, Kyling A, Sanhueza I, Albornoz C. Prevalencia del asma en escolares chilenos. Estudio descriptivo de 24.470 niños. ISAAC-CHILE. *Rev Méd Chile* 2000; 128:279-285.
- 5/** Mallol J, Solé D, Asher MI, Clayton T, Stein R, Soto-Quiróz M. The prevalence of asthma symptoms in children from Latin America. The ISAAC study. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30:439-444.
- 6/** Burney P, Chinn S, Jarvis C, et al. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1996; 9: 687-95.
- 7/** Mackenney J, Oyarzún M., Díaz P, Bustos P, Amigo H, Rona R. Prevalence of asthma, atopy and bronchial hyperresponsiveness and their interrelation in a semi-rural area of Chile. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005; 9(11):1288-1293.
- 8/** Standardization of Spirometry.1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 152; 1107-1136, 1995.
- 9/** Standardization of Lung Function Tests. European Community for Coal and Steel. *Eur Respir J.*1993,6, Suppl 1-83.
- 10/** Pruebas de Función pulmonar en el niño. Rama de Broncopulmonares. Sociedad Chilena de Pediatría. *Rev Chil Pediatr* 71(3); 228-242, 2000.
- 11/** Allergen standardization and skin test. Position Paper. The European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 1993; 48 (suppl 14): 44-82.
- 12/** Cohn L, Elias JA, Chupp GL. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. *Annu Rev Immunol* 2004;22:789-815.
- 13/** Galli SJ, Kalesnikoff J, Grimaldeston MA, Piliponsky AM, Williams CM, Tsai M. Mast cells as "tunable" effector and immunoregulatory cells: recent advances. *Annu Rev Immunol* 2005;23:749-86.
- 14/** Robinson DS. The role of the mast cell in asthma: induction of airway hyperresponsiveness by interaction with smooth muscle? *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(1):58-65.
- 15/** Kay AB, Phipps S, Robinson DS. A role for eosinophils in airway remodelling in asthma. *Trends Immunol* 2004;25(9):477-82.
- 16/** Larche M, Robinson DS, Kay AB. The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(3):450-63.
- 17/** Kuipers H, Lambrecht BN. The interplay of dendritic cells, Th2 cells and regulatory T cells in asthma. *Curr Opin Immunol* 2004;16(6):702-8.
- 18/** Peters-Golden M. The alveolar macrophage: the forgotten cell in asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004;31(1):3-7.
- 19/** Barnes PJ, Chung KF, Page CP. Inflammatory mediators of asthma: an update. *Pharmacol Rev* 1998;50(4):515-96.
- 20/** Chung KF. Airway smooth muscle cells: contributing to and regulating airway mucosal inflammation? *Eur Respir J* 2000;15(5):961-8.
- 21/** Groneberg DA, Quarcoo D, Frossard N, Fischer A. Neurogenic mechanisms in bronchial inflammatory diseases. *Allergy* 2004;59(11):1139-52.
- 22/** Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(5):1720-45.
- 23/** James A. Airway remodeling in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11(1):1-6.
- 24/** Vignola AM, Mirabella F, Costanzo G, Di Giorgi R, Gjomarkaj M, Bellia V, et al. Airway remodeling in asthma. *Chest* 2003;123(3 Suppl):417S-22S.
- 25/** Hirst SJ, Martin JG, Bonacci JV, Chan V, Fixman ED, Hamid QA, et al. Proliferative aspects of airway smooth muscle. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(2 Suppl):S2-17.
- 26/** Wang L, McParland BE, Pare PD. The functional consequences of structural changes in the airways: implications for airway hyperresponsiveness in asthma. *Chest* 2003;123 (3 Suppl):356S-62S.
- 27/** Systematic reviews and meta-analysis on treatment of asthma: Critical evaluation. Jadad A R, Moher M, Browman G P, Booker L, sigous c, Fuentes m et al *Brit Med J* 2000; 320: 537-40.
- 28/** British Guideline on the Management of Asthma, Scottish Intercollegiate Guidelines Network and The British Thoracic Society. *Thorax* 2003;58 Suppl I.
- 29/** Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(8):836-44.

- 30/** Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *NEJM* 2000; 343:1064-9.
- 31/** Barnes P, Pedersen S, Busse W. Supplement: Efficacy and safety of inhaled corticosteroids: new developments. 1998;157 (3):S1-S53.
- 32/** Shapiro G, Bronsky EA, LaForce CF, Mendelson L, Pearlman D, Schwartz RH, *et al.* Dose-related efficacy of budesonide administered via a dry powder inhaler in the treatment of children with moderate to severe persistent asthma. *J Pediatr* 1998;132(6):976-82.
- 33/** Agertoft L, Pedersen S. A randomized, double-blind dose reduction study to compare the minimal effective dose of budesonide Turbuhaler and fluticasone propionate Diskhaler. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99(6 Pt 1):773-80.
- 34/** Pedersen S, O'Byrne P. A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Allergy* 1997;52(39):1-34.
- 35/** Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV, *et al.* Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003;361(9363):1071-6.
- 36/** Adams NP, Bestall JC, Jones PW, Lasserson TJ, Griffiths B, Cates C. Inhaled fluticasone at different doses for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(3):CD003534.
- 37/** Peter J. Barnes Molecular Mechanisms and Cellular Effects of Glucocorticosteroids *Immunol Allergy Clin N Am* 25 (2005) 451– 46.
- 38/** Long-term effect of budesonide on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in children with mild to moderate asthma. *Pediatrics*. 2004 Jun;113(6):1693-9.
- 39/** The systemic safety of inhaled corticosteroid therapy: a focus on ciclesonide. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006 Aug; 97(2):149-57. Review.
- 40/** Pedersen S. Do inhaled corticosteroids inhibit growth in children? *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(4):521-35.
- 41/** Sharek PJ, Bergman DA. Beclomethasone for asthma in children: effects on linear growth. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2.
- 42/** Agertoft L, Pedersen S. Bone mineral density in children with asthma receiving long-term treatment with inhaled budesonide. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(1):178-83.
- 43/** Hopp RJ, Degan JA, Biven RE, Kinberg K, Gallagher GC. Longitudinal assessment of bone mineral density in children with chronic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;75(2):143-8.
- 44/** Schlienger RG, Jick SS, Meier CR. Inhaled corticosteroids and the risk of fractures in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114(2):469-73.
- 45/** Kemp JP, Osur S, Shrewsbury SB, Herje NE, Duke SP, Harding SM, *et al.* Potential effects of fluticasone propionate on bone mineral density in patients with asthma: a 2-year randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2004;79(4):458-66.
- 46/** The Childhood Asthma Management Program Research Long term effects of budesonide or nedocromil in asthma. *N Engl J Med* 2000;343(15):1054-63.
- 47/** Boner AL. The British 1958 Cohort. A Message for Obstetricians and Pediatricians. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 175: 298-299.
- 48/** Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, Chinchilli VM, Lemanske RF, Jr., Sorkness CA, *et al.* Long-acting beta2-agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285(20):2583-93.
- 49/** Noonan MJ, Chervinsky P, Brandon M, Zhang J, Kundu S, McBurney J, *et al.* Montelukast, a potent leukotriene receptor antagonist, causes dose-related improvements in chronic asthma. Montelukast Asthma Study Group. *Eur Respir J* 1998;11(6):1232-9.
- 50/** Reiss TF, Chervinsky P, Dockhorn RJ, Shingo S, Seidenberg B, Edwards TB. Montelukast, a once-daily leukotriene receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma: a multicenter, randomized, double-blind trial. Montelukast Clinical Research Study Group. *Arch Intern Med* 1998;158(11):1213-20.
- 51/** Leff JA, Busse WW, Pearlman D, Bronsky EA, Kemp J, Hendeles L, *et al.* Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exerciseinduced bronchoconstriction. *N Engl J Med* 1998;339(3):147-52.
- 52/** Zar HJ, Weinberg EG, Binns HJ, Gallie F, Mann MD. Lung deposition of aerosol-a comparison of different spacers. *Arch Dis Child* 2000;82(6):495-8.
- 53/** Cates CJ, Crilly JA, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(2):CD000052.
- 54/** Guevara JP, Wolf FM, Grum CM, Clark NM. Effects of educational interventions for self management of asthma in children and adolescents: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326(7402):1308-9.
- 55/** The evaluation and management of acute severe asthma Siwik J. Nowak R. Zoratti E. *Medical clin of NA* 2002;86(5).

- 56/** Status asthmaticus Cohen N, Eigen H, Shaughnessy T. Critical Care Clinics Vol 13, 3; 1997: 459-476.
- 57/** Status Asthmaticus in Children. Review Heinrich A, Werner MD. *Chest*, 119, 6 June 2001:1913-1929.
- 58/** The management of acute life-threatening asthma. FitzGerald JM, Eur Resp Mon, 2003;396-40.
- 59/** Near-Fatal Asthma A population-based study of risk factors. Mitchell et al. *Chest* 2002; 121(5):1407-1413.
- 60/** Pathophysiology of severe asthma Busse W, Banks-Schlegel S, Wenzel S. *J Allergy Clin Immunol* 2000, 1033-1042.
- 61/** Wenzel S. Mechanisms of severe asthma. *Clin Exp Allergy* 2003;33(12):1622-8.
- 62/** Controversias sobre el uso de agonistas beta en el tratamiento del asma agudo. Rodrigo CJ, Rodrigo C. *Arch Bronconeumol* 2002;38(7):322-7.
- 63/** Corticosteroides for acute severe asthma in hospitalised patient Manser R, Ried D, Abramson M. Cochrane Library CD001740.
- 64/** Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids Rowe, BH; Spooner, C; Ducharme, FM; Bretzlaaff, JA; Bota, GW *The Cochrane Library* Volume (1) 2003.
- 65/** Rodrigo GJ. Comparison of inhaled fluticasone with intravenous hydrocortisone in the treatment of adult acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(11): 1231-6.
- 66/** Rodrigo G, Rodrigo C. Inhaled Flunisolide for acute severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(3 pt 1): 698-703
- 67/** Bisgaard H, Pascal Le Roux, Ditlef Bj  mer, Dymek A, Vermeulen J, and Hultquist C. Budesonide/Formoterol Maintenance Plus Reliever Therapy A New Strategy in Pediatric Asthma *CHEST* 2006; 130:1733-1743.
- 68/** Rodrigo GJ, Rodrigo C. First-line therapy for adult patients with acute asthma receiving a multiple-dose protocol of ipratropium bromide plus albuterol in the emergency department. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(6):1862-8.
- 69/** Lanes SF, Garrett JE, Wentworth CE, 3rd, Fitzgerald JM, Karpel JP. The effect of adding ipratropium bromide to salbutamol in the treatment of acute asthma: a pooled analysis of three trials. *Chest* 1998;114(2):365-72.
- 70/** Intravenous aminophylline for acute severe asthma in children over 2 years using inhaled bronchodilator. Mitra A, Bassler D, Ducharme FM. Cochrane Library CD001276.
- 71/** Silverman RA, Nowak RM, Korenblat PE, Skobeloff E, Chen Y, Bonuccelli CM, et al. Zafirlukast treatment for acute asthma: evaluation in a randomized, double-blind, multicenter trial. *Chest* 2004;126(5):1480-9.
- 72/** Role of viruses and atypical bacteria in exacerbations of asthma in hospitalizes children: a prospective study in nord-pas de calais region (France). Thumerelle C et al. *ped pulmonol* 2003;35:75-80.
- 73/** The pulmonary physician in critical care. 12 acute severe asthma in intensive care unit Phipps P, Garrard CS. *Thorax* 2003;58:81-88.
- 74/** Therapy approaches in the treatment of acute severe asthma in hospitalised children. DeNicola L, Gayle M, Blake K, Drug Paediatrics Drug 2003;3 (7):509-537.