

Asma de difícil control: criterios diagnósticos y utilidad de los nuevos tratamientos

Cáccamo ME¹, González NE¹

Resumen

La prevalencia de síntomas de asma infantil en Argentina es del 10%. Cerca del 5-10% de los pacientes con asma no tienen control de su enfermedad.

El asma está bien controlada cuando no existen síntomas de enfermedad, exacerbaciones, necesidad de medicación de rescate, restricciones de la actividad física, la función pulmonar es normal y el tratamiento no ocasiona efectos adversos.

Se considera que un niño tiene asma de difícil control cuando su enfermedad no está suficientemente controlada, a pesar de realizar correctamente el tratamiento del nivel 4 del *Global Initiative for Asthma* (GINA), indicada por un especialista y de al menos seis meses de duración.

En aquellos niños en los que no se logra controlar la enfermedad a pesar de prescribirse altas dosis del tratamiento convencional se debe confirmar el diagnóstico, considerar diagnósticos diferenciales, identificar co-morbilidades y factores exacerbantes y asegurar el cumplimiento del tratamiento.

Palabras clave: asma de difícil control, asma en niños.

Summary

There is a 10% prevalence of symptoms of childhood asthma in Argentina. About 5-10% of patients with asthma do not have control of their disease despite adequate treatment.

Asthma is well controlled when there are no symptoms of disease, exacerbations, need of reliever medication, restrictions to physical activity, pulmonary function is normal and there are no adverse reactions to treatment.

Difficult to Control Asthma in children is considered as that which is poorly controlled despite appropriate therapeutic strategy, adjusted to level 4 of GINA clinical severity, indicated by a specialist and at least for six months.

For those children who remain uncontrolled despite being prescribed high doses of conventional therapy, the diagnosis of asthma must be confirmed, differential diagnoses considered, co-mor-

bidities and factors that precipitate acute attacks identified, and compliance ensured.

Key words: difficult to control asthma, asthma in children.

Introducción

El asma es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en todo el mundo. Cerca del 80% de los pacientes manifiestan los síntomas iniciales en los primeros 10 años de la vida¹. Su prevalencia en niños varía del 1% al 30% en diferentes poblaciones². Según el estudio Internacional sobre Asma y Enfermedades Alérgicas en Niños (ISAAC) la prevalencia de síntomas de asma infantil en Argentina es del 10%, es decir 10 de cada 100 niños tienen asma³.

Es una enfermedad que por sus características puede limitar la calidad de vida del niño, influyendo también en su familia y en su entorno social.

Consiste en un trastorno inflamatorio crónico de las vías aéreas inferiores que se caracteriza por la presencia de episodios recurrentes de sibilancias, tos y disnea secundarios a obstrucción bronquial difusa, de intensidad variable, que revierte en forma espontánea, o por acción de medicamentos broncodilatadores⁴.

El objetivo del tratamiento del asma es el control de la enfermedad. Las herramientas para lograrlo son la educación del niño y su familia, el tratamiento farmacológico y las medidas de control de los factores que empeoran el asma.

Se considera que el asma está bien controlada cuando no existen síntomas de enfermedad, exacerbaciones, necesidad de empleo de medicación de rescate, restricciones de la actividad física, la función pulmonar es normal y el tratamiento no ocasiona efectos adversos².

En aquellos niños en los que no se logra controlar la enfermedad a pesar de prescribirse altas dosis del tratamiento convencional, se necesita una cuidadosa evaluación.

Se considera que un niño tiene asma de difícil control (ADC) cuando su enfermedad no está suficientemente controlada, a pesar de realizar correctamente el tratamiento del nivel 4 del *Global Initiative for Asthma* (GINA) (Tablas 1 y 4) durante 6 meses o más^{2,5,6}.

Según la American Thoracic Society y la European Respiratory Society cerca del 5-10% de los

¹ División Neumotisiología, Hospital de Niños Pedro de Elizalde Dirección Postal: María Edith Cáccamo. División Neumotisiología, Hospital de Niños Pedro de Elizalde Av. Montes de Oca 40. (1270AAN) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina. E-mail: neumotisiolizalde@gmail.com

pacientes con asma no tienen control de su enfermedad a pesar del tratamiento adecuado^{7,8}.

El objetivo de esta revisión es describir los criterios diagnósticos del ADC para una oportuna consulta con el especialista, y actualizar las alternativas terapéuticas disponibles en la actualidad.

Fisiopatología del asma

La inflamación de la mucosa bronquial en el asma es un fenómeno complejo en el que participan células inflamatorias, células nativas de la mucosa, citoquinas y quimoquinas. La exposición de un paciente sensible a determinados alérgenos desencadena la respuesta asmática inmediata, la cual se caracteriza por broncoconstricción, que es la consecuencia de la liberación de mediadores que se encuentran en los mastocitos. Seis a ocho horas después, hasta el 50% de los pacientes presentan una respuesta tardía, que es el resultado de la liberación de sustancias proinflamatorias por parte de los eosinófilos. Se cree que la respuesta tardía está relacionada con el desarrollo de los síntomas persistentes del asma⁵.

La atopía y la alergia son los factores de riesgo más importantes para el desarrollo del asma, principalmente en niños. Los individuos con predisposición genética atópica producen anticuerpos IgE al ser expuestos a diferentes alérgenos; en pacientes con asma grave la producción local de IgE puede ser mayor que la concentración de IgE sérica^{5,9}.

La falta de tratamiento del proceso inflamatorio crónico de las vías respiratorias promueve modificaciones tisulares permanentes, conocidas como remodelado bronquial, que se caracteriza por el aumento del espesor de la membrana basal debido al depósito de colágeno, hipertrofia e hiperplasia del músculo liso, neoformación vascular, hipersecreción mucosa e hiperplasia de las células calcificiformes¹⁰. Se produce disminución del calibre y distensibilidad bronquial y aumenta la resistencia al flujo aéreo. Estos fenómenos llevarán a una obstrucción permanente de las vías respiratorias con reducción progresiva de la función pulmonar^{5,11,12}.

La base genética del asma es compleja e involucra múltiples genes. La interacción con los factores ambientales y la expresión de los diferentes genes ha determinado la variedad fenotípica que se observa en esta enfermedad^{13,14,15}.

No se ha determinado si el asma grave está relacionada con la misma fisiopatología que las formas más leves. Se ha sugerido que la presencia de eosinófilos y linfocitos T en los pacientes portadores de ADC, a pesar del tratamiento antiinflamatorio, puede indicar resistencia al tratamiento⁵.

Definición

Según los consensos de las sociedades internacionales se define como ADC a la enfermedad insuficiente-

mente controlada a pesar de una estrategia terapéutica apropiada, ajustada al nivel de gravedad clínica, indicada por un especialista y de al menos seis meses de duración^{5,6,7,12,15}.

En la Tabla 1 se detallan los niveles de control del asma.

Diagnóstico de asma de difícil control

Según la American Thoracic Society⁷ se establece diagnóstico de ADC cuando se constatan uno o ambos criterios mayores con al menos dos criterios menores.

Criterios mayores:

- Empleo de corticoides orales continuos o durante más de 6 meses en el último año.
- Empleo continuo de GCI a dosis elevadas, budesonide > 1200 µg/día, o fluticasona > 880 µg/día, junto con otro fármaco antiasmático, habitualmente un broncodilatador beta agonista de acción prolongada (LABA).

Criterios menores:

- Requerimientos de una medicación controladora diaria además del GCI (ejemplo: LABA, antileucotrienos).
- Necesidad diaria de un beta agonista de acción corta de rescate.
- Obstrucción persistente de la vía aérea (Según valores funcionales: FEV1 < 80% del predicho, variabilidad del PEF > 20%).
- Una o más visitas a urgencias en el último año.
- Tres o más ciclos de corticoides orales en el último año.
- Episodio de asma de riesgo vital previo.
- Rápido deterioro de la función pulmonar.

Enfoque diagnóstico:

Suele hacerse el diagnóstico de ADC cuando existe falla en el tratamiento instaurado. Sin embargo muchas enfermedades pueden simularlo y otras pueden exacerbarlo. Por este motivo para garantizar un diagnóstico correcto deben cumplirse determinados requisitos que confirmen el diagnóstico de asma y descarten otras patologías^{5,6,8,9,12}.

Se debe:

1. Confirmar el diagnóstico de asma: Los niños mayores de 5 años pueden realizar pruebas espirométricas con medición de la respuesta broncodilatadora y pruebas de broncoprovocación. Actualmente también se dispone de test de función pulmonar en pre-escolares que se realizan en Centros Especializados en medicina respiratoria infantil^{16,17}.
2. Considerar diagnósticos diferenciales: Deberán descartarse enfermedades que se manifiestan

TABLA N° 1

Niveles de control del asma

Valorar	Asma controlada (todas las siguientes)	Asma parcialmente controlada (cualquier medición presente en alguna semana)	Asma no controlada
Síntomas diurnos	Ninguno (dos veces o menos / semana)	Más de dos veces / semana	Tres o más características de asma parcialmente controlada presentes en alguna semana
Limitación de las actividades	Ninguna	Alguna	
Síntomas nocturnos / Despertar	Ninguno	Alguno	
Necesidad de medicación de rescate	Ninguno (dos veces o menos / semana)	Más de dos veces / semana	
Función pulmonar (PEF O VEF1) *	Normal	< 80% del esperado o del mejor valor del paciente (si se conoce)	
Exacerbaciones	Ninguna	Una o más / año**	Una en alguna semana ***

VEF1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio pico

* La función pulmonar no es una prueba confiable para niños de 5 años de edad o menos.

** La presencia de alguna exacerbación debe seguir la revisión del tratamiento de mantenimiento para asegurar que es el adecuado.

*** Por definición, una exacerbación en alguna semana indica que durante esa semana el asma no estuvo controlada.

con síntomas respiratorios similares al asma o que, existiendo simultáneamente, puedan exacerbarla. Las más importantes se mencionan en la Tabla 3. Se solicitarán los estudios necesarios luego de orientar el interrogatorio en forma dirigida buscando dichas enfermedades y de acuerdo con la edad y la clínica del paciente^{4,6,18}.

- Identificar co-morbilidad y factores exacerbantes: Si el niño presenta patologías asociadas al asma, como la rinitis, los pólipos nasales, el reflujo gastroesofágico, las apneas obstructivas del sueño y la obesidad, deben recibir la adecuada atención, ya que el tratamiento de cada una de ellas podría resultar en un mejor control del asma¹⁹. Por otro lado deberán corregirse los hábitos ambientales como la exposición al humo, el contacto con pelo de animales, plantas, etc. Por último considerar la ingesta de medicamentos tales como AINES, beta bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina⁶.
- Asegurar el tratamiento apropiado: El paciente asmático deberá recibir una estrategia terapéutica apropiada para su edad, ajustada al nivel de gravedad clínica^{2,20}. Con indicaciones claras y por escrito del manejo crónico y de las exacerbaciones. El médico deberá supervisar el cumplimiento del tratamiento en cada consulta, y las medidas de control ambiental⁴.

Por lo tanto, para sospechar el diagnóstico de ADC debe haberse excluido otras enfermedades y tratado las co-morbilidades, asegurarse que el tratamiento indicado se adecue al grado de severidad, que exista un buen cumplimiento de dicho tratamiento, y detectar mal control del asma al menos durante 6 meses⁶.

Los niños con sospecha de ADC deberían ser remitidos para su re-evaluación por el Neumólogo Peditra para determinar cual es la dificultad en ellos que los hace diferentes a la mayoría de pacientes con asma^{4,15,18,21}.

Tratamiento

Aspectos no farmacológicos

Incluye el manejo de los factores de riesgo que contribuyen a agravar la enfermedad^{4,6,8,22}, tales como:

- Falta de información a la familia y al niño sobre la enfermedad y su tratamiento.
- Incumplimiento terapéutico: falta de adherencia al tratamiento, uso/administración incorrecta, factores socioculturales o psicológicos.
- Uso de fármacos que agravan el asma (aspirina, AINE, beta bloqueantes).
- Hábito tabáquico o fumador pasivo.
- Presencia de co-morbilidades no diagnosticadas o no tratadas.
- Consumo de drogas de abuso.

Dosis equivalentes de glucocorticoides inhalados			
Medicamento	Dosis baja (ug)	Dosis moderada (ug)	Dosis alta (ug)
Beclometasona	100-200	> 200-400	> 400
Budesonide	100-200	> 200-400	> 400
Ciclesonide	80-160 >	160-320	> 320
Fluticasona	125-250	> 250-500	> 500

- Trabajo con determinadas sustancias (polvo, humo).
- Exposición a alérgenos ambientales.

Aspectos farmacológicos

El tratamiento del asma está dirigido a reducir la inflamación y a mejorar los síntomas del paciente. Los pilares básicos son los antiinflamatorios y los broncodilatadores⁶.

Cuando esto no pueda alcanzarse, se deberá intentar obtener los mejores resultados posibles con los mínimos efectos indeseables⁵.

La administración de corticoides por vía oral, quedaría limitada al tratamiento de formas de asma persistente severa que no responde a la terapia de mantenimiento convencional²³.

En la última actualización de la guía World Health Organization / Global Initiative for Asthma (WHO/GINA), el asma se clasifica en 5 estadios (Tabla 4). A la mayoría de los pacientes se los puede incluir en alguno de los 4 niveles inferiores. En los pacientes con asma grave (nivel 5), se recomienda iniciar tratamiento diario con dosis bajas de corticoides orales. Sin embargo, la elevada frecuencia de efectos adversos graves asociados al tratamiento con corticoides orales ha motivado la realización de numerosas investigaciones buscando tratamientos alternativos, denominados genéricamente "agentes ahorradores de corticoides"⁶.

Glucocorticoides inhalados a altas dosis

Los glucocorticoides son las drogas antiinflamatorias más potentes y efectivas para el tratamiento del asma. Disminuyen la producción de citoquinas, factores quimiotácticos y moléculas de adhesión. Reducen el número y activación de los eosinófilos, linfocitos T y células presentadoras de antígenos. Disminuyen la permeabilidad capilar y la secreción de mucus⁴.

Actúan en la fase tardía de la reacción asmática,

no poseen efecto broncodilatador pero mejoran la función pulmonar y disminuyen la hiperreactividad bronquial a largo plazo.

Constituyen el tratamiento de elección para el asma. Su efecto suele comenzar a las 3 o 4 semanas de iniciado el mismo.

Los GCI más usados en nuestro medio son budesonide, fluticasona y ciclesonide. La vía de administración inhalatoria es en forma de aerosol pre-surizado de dosis medida o de polvo seco para inhalar y se dispone de diversas presentaciones⁴. Se ha demostrado que el tratamiento con GCI a dosis elevadas, > 500 µg de fluticasona o su equivalente (Tabla 2), disminuye el riesgo de muerte por asma y permite reducir o suspender las dosis de corticoides orales con una frecuencia mayor que cuando se los usa a dosis bajas^{6,21,22}.

Broncodilatadores de acción prolongada

Los LABA son parte del tratamiento del asma moderada-grave, siempre deben emplearse en combinación con GCI.

Se ha demostrado que la adición de un LABA al GCI es más eficaz que duplicar la dosis de este último⁶. La evidencia actual incluyendo estudios que comparan GCI y LABA vs. GCI y antileucotrienos vs. incremento de la dosis de GCI, muestran que la primera combinación se relaciona con mejor evolución de la función pulmonar, de los síntomas y del uso de broncodilatadores a demanda, que las otras alternativas mencionadas²⁵.

Desde que comenzaron a utilizarse los LABA se ha cuestionado su seguridad, relacionándose con episodios de exacerbación grave y mayor mortalidad por asma^{26,27}. Se ha observado que este riesgo sería mayor cuanto menor es el paciente²⁸.

El beneficio que se obtiene con el empleo de la asociación LABA+GCI determina la indicación en el tratamiento de ese grupo de pacientes que

Vías aéreas superiores

- Anomalías de la laringe: laringomalacia, parálisis o disfunción de cuerdas vocales, angiomas, tumores
- Alteraciones del desarrollo de la vía aérea superior

Obstrucción de las vías aéreas mayores

- Anomalías congénitas de la tráquea y bronquios principales: traqueomalacia, broncomalacia, estenosis traqueal o bronquial
- Anillos vasculares o membranas laríngeas
- Adenopatías o tumores
- Cuerpo extraño en tráquea o bronquios

Obstrucción de las pequeñas vías aéreas

- Bronquiolitis viral
- Bronquiolitis obliterante
- Daño pulmonar post-infeccioso
- Aspiración recurrente
- Fibrosis Quística
- Displasia broncopulmonar
- Malformaciones pulmonares: quiste broncogénico, quiste simple, malformación adenomatoidea quística
- Discinesia ciliar primaria
- Enfermedades del Intersticio pulmonar
- Bronquiectasias
- Inmunodeficiencias
- Cardiopatías

Patologías que exacerbaban el asma

- Aspergilosis broncopulmonar alérgica
- Reflujo gastroesofágico
- Síndrome aspirativo crónico
- Síndrome eosinofílico pulmonar
- Sinusitis crónica
- Pólipos nasales
- Factores psicosociales
- Beta bloqueantes
- Humo de cigarrillo
- Alergenos

no logran el control de sus síntomas con los GCI administrados adecuadamente. Las drogas que encontramos en nuestro medio son salmeterol y formoterol asociados a fluticasona y budesonide respectivamente. Su uso está aprobado para mayores de 4 y 6 años respectivamente. No existe suficiente evidencia para utilizarlos en niños asmáticos menores de esa edad, tanto en relación a su eficacia como a los efectos adversos²⁹.

Antileucotrienos

Los antileucotrienos son antagonistas del receptor del cys leucotrieno. Han demostrado reducir los síntomas del asma, mejorar los valores de la función pulmonar, disminuir los requerimientos de beta 2 agonistas y atenuar la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones. Su acción antiinflamatoria es menor que la de los glucocorticoides, sin embargo su asociación podría permitir el empleo de dosis más bajas de GC¹⁴. Están incluidos en el tratamiento escalonado del asma en pediatría² (Tabla 4).

Los únicos antileucotrienos comercializados en nuestro medio son el Zafirlukast que puede usarse en mayores de 12 años, y el Montelukast aprobado a partir de los 6 meses de edad³⁰.

Anti-inmunoglobulina E

El Omalizumab es el primer anticuerpo monoclonal evaluado para el tratamiento de enfermedades alérgicas de las vías aéreas. Su efecto anti-inmunoglobulina E (anti-IgE) reduce los niveles séricos de IgE entre un 89-99%. Disminuyen el consumo de GCI, las hospitalizaciones, las visitas a emergencias y las consultas no programadas^{31,32}. Mejoran la calidad de vida evaluada con el Asthma Quality of Life Questionnaire³³.

El Omalizumab está aprobado en el asma moderada y grave en adultos y niños mayores de 12 años con asma atópica inadecuadamente controlada con GCI con un peso mayor a 30 Kg³⁰. La vía de administración es subcutánea cada 2-4 semanas. En general, el tratamiento es bien tolerado pero los efectos secundarios más frecuentes son cefalea y dolor local en la zona de inyección⁶. El inconveniente para su indicación suele ser su alto costo^{21, 34}.

Metotrexate

Es un antagonista del ácido fólico usado con frecuencia en enfermedades reumáticas y oncohematológicas. Se han realizado varios ensayos clínicos y metaanálisis en los que se ha evaluado la eficacia de dosis bajas de metotrexate oral o intramuscular en la reducción de corticoides orales en el tratamiento del asma grave, pero los resultados fueron contradictorios. No se han realizado ensayos clínicos aleatorizados, controlados, que avalen su empleo en el tratamiento de niños con ADC^{6,21,23}. Por el momento no tiene indicación para el tratamiento del asma en pediatría.

Azatioprina

Es un antimetabolito con potente efecto inmunosupresor. Los estudios aleatorizados controlados con placebo, realizados con escaso número de

Grado de control		Nivel	Opción	Medicación de control
		Evaluación del cumplimiento Y de la técnica inhalatoria	1	Seleccionar uno
2	Seleccionar uno		GCI dosis bajas ó Antileucotrienos	
3	Agregar uno o más		GCI dosis medias ó GCI dosis bajas + LABA ó GCI dosis bajas + Antileucotrienos	
Control ambiental	4	Agregar uno o más	GCI dosis media o alta + LABA ó GCI dosis media o alta + Antileucotrienos	
	5	Agregar uno o más	Corticoides sistémicos (vía oral) Anti inmunoglobulina E	

pacientes y evaluados durante un corto período de tiempo, no demostraron efectividad evidente que justificara su uso y/o recomendación para el asma de difícil control en la práctica clínica. Según la evidencia actual no es una opción terapéutica^{21,23}.

Ciclosporina

Se han publicado 3 ensayos prospectivos aleatorizados controlados con placebo que han evaluado el efecto de ciclosporina en pacientes con asma grave. Los resultados no fueron demasiado prometedores. No se ha llevado a cabo ningún ensayo clínico con ciclosporina en niños asmáticos. Aún no puede plantearse su uso en estos pacientes^{6,21,23}.

Inmunoglobulina intravenosa

Su administración produce una reducción de las reacciones intradérmicas a antígenos específicos y de la IgE sérica. En los pocos ensayos clínicos que se ha utilizado se produjeron numerosos efectos adversos. No hay evidencia para recomendar su uso en ADC^{5,21}.

Macrólidos

Su eficacia en las vías respiratorias ha sido atribuida a cuatro mecanismos básicos⁵

1. Inhibición de la citocromo P450, por lo que prolonga la vida media de los corticoides y disminuye su dosis requerida.
2. Inhibición de la producción de citoquinas.
3. Reducción de la hiperreactividad bronquial.
4. Efecto antibiótico contra *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*.

Si bien los macrólidos tienen mecanismos antibacterianos y antiinflamatorios y en pacientes asmáticos podrían reducir la inflamación de la vía aérea y mejorar los síntomas y la función pulmonar, no hay suficiente evidencia para sostener o refutar el uso de macrólidos en asma crónico^{21,35, 36,37}.

Conclusiones

En aquellos niños en los que no se logra controlar la enfermedad a pesar de prescribirse altas dosis del tratamiento convencional, se necesita una cuidadosa evaluación. Se debe confirmar el diagnóstico de asma, considerar diagnósticos diferenciales, identificar co-morbilidades y factores exacerbantes y asegurar el cumplimiento del tratamiento.

El tratamiento del asma grave está dirigido a reducir la inflamación y mejorar los síntomas del paciente. Los fármacos que han demostrado ser efectivos son los GCI, los LABA asociados a GCI, los antileucotrienos y los anticuerpos monoclonales anti IgE.

Los tratamientos con ciclosporina, azatioprina o metotrexate son de uso experimental en ADC.

Actualmente no hay suficientes estudios que avalen el empleo de fármacos como inmunoglobulina endovenosa o macrólidos para el tratamiento del ADC en niños.

Las opciones terapéuticas y la mayoría de las definiciones para el manejo del asma grave en niños suelen extrapolarse de los estudios realizados en adultos. La falta de evidencia en pediatría dificulta la posibilidad de realizar recomendaciones.

Bibliografía

1. **García Marcos L, Fernández Paredes JJ.** Epidemiología del asma infantil. Manual de Neumología pediátrica. Sociedad Española de Neumología pediátrica. Ed. Panamericana. Madrid, 2010; Cap. 19, 259-270.
2. **Guía para el manejo y prevención del asma en niños.** Global Strategy for the Diagnosis and Management of Asthma in Children 5 Years and Younger, Global Initiative for Asthma (GINA) 2009. Disponible en: <http://www.ginasthma.org/>.
3. **Lezana V, Arancibia JC.** Consideraciones epidemiológicas del asma en Latinoamérica. *Neumol Pediatr* 2006; 1(2): 45-48.
4. **Sociedad Argentina de Pediatría.** Subcomisiones, Comités y grupos de trabajo. Consenso de asma bronquial 2007. *Arch Argent Pediatr* 2008; 106(1):61-68.
5. **Consenso latinoamericano sobre el asma de difícil control.** Actualización 2008. *Drugs of today XX, Supl X.* 2008. Disponible en http://www.cmdl.edu.ve/pdfs_ciencias/consLatinAsma.pdf
6. **Navarro Merino M, Andrés Martín A, Asensio de la Cruz O, García García ML, Liñán Cortes S, Villa Asensi JR.** Grupo de Trabajo Asma Infantil. Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Guía de diagnóstico y tratamiento del asma de control difícil en el niño. *An Pediatr (Barc)* 2009; 71(6):548-567.
7. **Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma.** American Thorax Society. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162 (6), 2341-2351.
8. **ERS task force.** Difficult/therapy - resistant asthma. *Eur Respir J* 1999; 13:1198-1208.
9. **Lødrup Carlsen KC, Hedlin G, Bush A, et al.** Assessment of problematic severe asthma in children. *Eur Respir J* 2011; 37: 432-440.
10. **Jenkins HA, Cool C, Szeffler SJ, et al.** Histopathology of Severe Childhood Asthma: A Case Series. *Chest* 2003; 124:32-41.
11. **Jenkins HA, Cherniack R, Szeffler SJ, et al.** A Comparison of the Clinical Characteristics of Children and Adults With Severe Asthma. *Chest* 2003; 124:1318-1324.
12. **López Viña et al.** Área de Asma- SEPAR. Normativa para el asma de control difícil. *Arch Bronconeumonol* 2005; 41(9):513-523.
13. **Le Souëf PN, Candelaria P, Goldblatt J.** Evolution and respiratory genetics. *Eur Respir J* 2006 ; 28:1258-1263.
14. **Martinez FD.** Genes, environments, development and asthma: a reappraisal. *Eur Respir J* 2007; 29:179-184.
15. **Fitzpatrick AM, Teague WD.** Severe Asthma in Children: Insights from the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology* 2010 ; 23(2):131-138.
16. **An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Pulmonary Function Testing in Preschool Children** *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 1304-1345.
17. **Beydon N, Pin I, Matran R, et al.** Pulmonary Function Tests in Preschool Children with Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:640-644.
18. **Hedlin G, Bush A, Lødrup Carlsen K, et al.** Problematic severe asthma in children, not one problem but many: a GA2LEN initiative. *Eur Respir J.* 2010; 36:196-201.
19. **De Groot EP, Duiverman EJ, Brand, PLP.** Comorbidities of asthma during childhood: possibly important, yet poorly studied. *Eur Respir J.* 2010; 36:671-678.
20. **Brand P, Baraldi E, Bisgaard H, et al.** ERS Task Force. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008 ; 32:1096-1110.
21. **Bush A, Pedersen S, Hedlin G, et al.** Pharmacological treatment of severe, therapy-resistant asthma in children: what can we learn from where? *Eur Respir J* 2011; 38:947-958.
22. **British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network.** British guideline on the management of asthma. A National Clinical Guideline. 2008, Revised edition published 2011. Disponible en: <http://www.si2gn.ac.uk/pdf/sign101.pdf>
23. **Colodenco y col.** Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento del asma de difícil control (ADC). *Rev Arg Med Resp* 2006; 6 (1):15-36.
24. **Ni Chroinin M, Lasserson TJ, Greenstone I, Ducharme FM.** Addition of long-acting beta-agonists to inhaled corticosteroids for chronic asthma in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD007949. DOI:10.1002/14651858.CD007949.
25. **Lemanske R and the Childhood Asthma Research and Education Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute.** Step up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids. *N Engl J Med* 2010; 362:975-985.
26. **Martinez FD.** Safety of long-acting B-agonists: an urgent need to clear the air. *N Engl J Med* 2005; 353(25):2637-2639.
27. **Beasley R, Martinez FD, Hackshaw A, et al.** Safety of long-acting B-agonists: urgent need to clear the air remains. *Eur Respir J* 2009; 33:3-5.
28. **McMahon AW, Levenson MS, McEvoy BW, et al.** Age and Risks of FDA-Approved Long-Acting B2-Adrenergic Receptor Agonists. *Pediatrics* 2011; 128:5e1147-e1154.
29. **Giubergia V.** Seguridad de los broncodilatadores B2-agonistas adrenérgicos de acción prolongada en el tratamiento del asma. *Arch Argent Pediatr* 2009; 107(4):291-293.
30. **Boletines de Disposiciones de la Administración Nacional de Medicamentos, alimentos y tecnología médica (ANMAT) N° 5073/2010 (montelukast), N° 1748/2010 (zafirlukast), 1938/2010 (omalizumab).** Disponibles en: <http://www.anmat.gov.ar>
31. **Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, Wal-**

- ters EH.** Anti-IgE para el asma crónica en adultos y niños (Revisión Cochrane traducida). En: 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- 32. Bousquet J, Cabrera P, Berkman N. et al.** The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy* 2005; 60: 302-8.
- 33. Busse W, Fox H, Surrey K. et al.** Relevant improvements in asthma related quality of life in patients receiving omalizumab as add-on therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(2) Supl: S8.
- 34. Lemanske R, Nayak A, McAlary M, et al.** Omalizumab improves asthma-related quality of life in children with allergic asthma. *Pediatrics* 2002; 110:e55–e59.
- 35. Fonseca Aten M, Okada P et al.** Effect of clarithromycin on cytokines and chemokines in children with an acute exacerbation or recurrent wheezing: a double – blind, randomized, placebo – controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97:457–463.
- 36. Strunk R et al.** Azithromycin or montelukast as inhaled corticosteroid sparing agents in moderate to severe childhood asthma study. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122(6): 1138-1144.
- 37. Richeldi I, Ferrara G, Fabbri LM, Lasserson TJ, Gibson PG.** Macrolides for chronic asthma Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4. Art. No.: CD002997. DOI: 10.1002/14651858.CD002997.pub3