

## Protocolos de Patología respiratoria

### Tratamiento del asma del lactante

S. LAPENA LÓPEZ DE ARMENTIA, L. REGUERAS SANTOS, C. IGLESIAS BLÁZQUEZ, I. LEDESMA BENÍTEZ

*Servicio de Pediatría. Complejo Asistencial de León*

#### INTRODUCCIÓN

El manejo del lactante con sibilancias está frecuentemente olvidado en las guías de asma (Global Initiative for Asthma, GINA<sup>(1)</sup>, Guía Española para el Manejo del Asma, GEMA<sup>(2)</sup>) donde hacen referencia al niño menor de 5 años, o sólo una reseña de escasos párrafos en otras guías más enfocadas al ámbito pediátrico (3<sup>er</sup> consenso internacional pediátrico<sup>(3)</sup>, guía de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica, SENP y de la Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergia Pediátrica, SEICAP<sup>(4)</sup>), que ponen en evidencia el escaso conocimiento de la patología sibilante del lactante.

Mientras que en el niño mayor el asma se asocia en un alto porcentaje con sensibilización alérgica, en el lactante es más heterogéneo, con diferentes enfermedades que producen síntomas similares, con una diferente respuesta al tratamiento y con una evolución más favorable a medio o largo plazo, lo que hace que la mayoría de los pediatras eviten encuadrarlos en el diagnóstico de asma<sup>(5,6)</sup>, empleando términos más vagos como bronquitis espástica, bronquitis asmática, catarro disneizante o descendente, etc., que en muchas ocasiones conlleva retraso en el diagnóstico y por lo tanto en el tratamiento.

#### DEFINICIÓN

Es una patología frecuente en el lactante, con una incidencia en torno al 30% en los menores de 3 años y de los

cuales una tercera parte van a presentar recurrencias y persistir su clínica en edad escolar y adolescencia<sup>(5)</sup>.

La definición de asma que figura en la guía GINA es sobre todo fisiopatológica en base a estudios realizados en el adulto, pero en el lactante y en el preescolar no se conoce bien el sustrato anatómico-patológico, por lo que la definición más adecuada puede ser la apuntada en el 3<sup>er</sup> consenso pediátrico<sup>(3)</sup>:

“Tres o más episodios de sibilancias recurrentes y/o tos persistentes en un marco clínico en el que el diagnóstico de asma sea el más probable y se hayan excluido otros diagnósticos menos frecuentes”.

A partir de los 3 años el asma se hace progresivamente más definitivo y a partir de los 6-7 años se pueden emplear la definición fisiopatológica más estricta de las otras guías<sup>4</sup>.

Algunos autores no están de acuerdo con el número de episodios, por depender, en esta edad, de muchos factores: infecciones víricas, escolarización precoz, presencia de hermanos en edad escolar, estacionalidad (meses de otoño-invierno); por otra parte tampoco el número de procesos supone necesariamente un mal pronóstico<sup>5</sup>. Frente a estas posturas, otros defienden criterios más amplios y estiman más adecuado y eficaz, en cuanto a actitud terapéutica, considerar como asma cualquier episodio que curse con sibilancias, independientemente de su etiología y de su pronóstico<sup>(5)</sup>.

*Correspondencia:* Santiago Lapeña López de Armentia. Servicio de Pediatría. Complejo Asistencial de León. C/Altos de Nava s/n. 24008-León. *Correo electrónico:* slapena@hlelo.sacyl.es

© 2007 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León  
 Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-NoComercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

Estos hechos hacen que el asma en el lactante esté infra-diagnosticado, particularmente si cursa con infecciones víricas de vías respiratorias superiores<sup>(6)</sup> y, secundariamente a este hecho, infratratado.

## DIAGNÓSTICO

El famoso aforismo “no todo lo que pita es asma”, es especialmente cierto en el lactante, pero tampoco hay que olvidar que el asma sigue siendo una patología muy frecuente en esta edad.

### Por qué es importante diagnosticar asma en el lactante

Hay varios motivos clínicos para hacerlo<sup>(6)</sup>:

- Identificar el tratamiento más eficaz, en un esfuerzo para mejorar los síntomas y prevenir morbi-mortalidad.
- Educar a los padres y cuidadores en el manejo de los síntomas y a evitar desencadenantes.
- Estimar pronóstico a medio-largo plazo.

Esto se va a traducir en la instauración de un tratamiento cuyo fin es o bien reducir los síntomas o el riesgo de futuras complicaciones; ambas son buenas motivaciones para cumplirlo de forma adecuada, pero se desconocen los factores que pueden actuar sobre el remodelado bronquial (el tratamiento habitual no suele influir sobre él) y cuando no hay clínica los pacientes no suelen estar suficientemente motivados para continuar con el tratamiento a menos que los síntomas reaparezcan al suspenderlo<sup>(6)</sup>.

### Criterios para identificar al paciente con asma

El diagnóstico de asma podría, potencialmente, establecerse ante un lactante con historia de sibilancias recurrentes, desencadenadas por diversos agentes como infecciones virales, ejercicios (risa, llanto), exposición a alérgenos etc, o en quien se pueda demostrar una buena respuesta al uso de broncodilatadores. Evidentemente, el diagnóstico de asma debe de ser hecho en el contexto de consideraciones apropiadas y excluyendo a otras condiciones respiratorias que pueden producir sibilancias en la infancia.

En primer lugar se debe realizar una cuidadosa y detallada historia clínica (Tabla I), teniendo en cuenta<sup>(7)</sup>:

- Antecedentes familiares: de asma, de alergia, presencia de hermanos.
- Antecedentes personales: embarazo, parto, edad gestacional y peso al nacimiento, periodo neonatal, necesi-

**TABLA I.** HISTORIA CLÍNICA A REALIZAR ANTE LACTANTE CON SIBILANCIAS RECURRENTE.

- 
- Antecedentes familiares: asma, alergia.
  - Antecedentes personales: edad gestacional, peso al nacimiento, necesidad de O<sub>2</sub>, escolarización.
  - Datos ambientales: tabaco en ambiente.
  - Proceso actual: edad de inicio, síntomas que presenta y factores desencadenantes asociados, duración, frecuencia de las crisis, eficacia de la medicación para control de síntomas, frecuencia de síntomas intercrisis. Valorar la forma de administrar la medicación.
  - Presencia de otros síntomas: digestivos, ORL o cutáneos.
  - Exploración física: somatometría, exploración física respiratoria.
  - Exámenes complementarios:
    - Pruebas alérgicas a alérgenos alimentarios y/o neumalérgenos.
    - Rx de tórax: en caso de síntomas persistentes.
    - Analítica: hemograma, bioquímica con Inmunoglobulinas, IgE total, alfa-1-antitripsina.
    - Electrolitos en sudor, aunque se realice despistaje neonatal de FQP.
    - Descartar reflujo o malformación digestiva; tránsito gastroesofágico y ph metría.
- 

*FQP: Fibrosis quística de páncreas.*

dad de O<sub>2</sub>, duración de lactancia materna, vacunación, escolarización.

- Datos ambientales: hábitat, tabaco en ambiente, madre fumadora en embarazo.
- Proceso actual: edad de inicio (cuanto más precoz sea, menos frecuente será el asma), síntomas que presenta y factores desencadenantes asociados (infección, alérgeno, ejercicio), duración, frecuencia de las crisis, eficacia de la medicación para control de síntomas, frecuencia de síntomas intercrisis: tos o fatiga nocturna o con ejercicio o risa, duración y eficacia del tratamiento preventivo. Es importante valorar en este apartado la forma de administrar la medicación: oral, inhalada (nebulizada, en cámara y qué tipo de cámara).
- Presencia de síntomas digestivos (vómitos, diarrea, dolor abdominal), ORL (rinitis, conjuntivitis) o cutáneos (urticaria, dermatitis atópica) acompañantes.
- Exploración física: somatometría (la obesidad suele asociarse con el asma), exploración física con especial interés en la esfera respiratoria.

- Exámenes complementarios:
  - Pruebas alérgicas a alérgenos alimentarios y/o neuroalérgenos: generalmente van a ser negativas en el lactante.
  - Rx de tórax: no imprescindible, salvo en caso de asociar fiebre, asimetría en auscultación, síntomas persistentes.
  - Analítica: no imprescindible, salvo mala evolución: hemograma, bioquímica con Inmunoglobulinas, IgE total, alfa-1-antitripsina.
  - Electrolitos en sudor: a realizar en todo niño con sibilancias recurrentes, aunque se realice screening neonatal de despistaje de fibrosis quística de páncreas (FQP).
  - Si mala evolución, descartar reflujo o malformación digestiva (fístula traqueo-esofágica, anillo vascular, etc.) mediante tránsito gastroesofágico y ph metría.

#### Situaciones para realizar diagnóstico diferencial

Un pequeño grupo de lactantes puede tener sibilancias como síntoma de agudización de una enfermedad de base, generalmente grave<sup>(8)</sup>. A grandes rasgos, en función de los datos aportados por la historia clínica<sup>(5)</sup>:

- Edad de inicio precoz: si el inicio de los síntomas es antes de los 2 meses de edad hay que descartar malformaciones (digestivas, respiratorias, etc.), en el gran prematuro: displasia broncopulmonar.
- Patrón de episodios: no remisión intercrisis: aspiración de cuerpo extraño, reflujo, bronquiolitis obliterante (con síntomas severos postbronquiolitis).
- Patología asociada: si diarrea crónica: FQP, si otitis o sinusitis de repetición: discinesia ciliar, si dermatitis atópica: asma.
- Relación con la alimentación: si hay síntomas en relación con la ingesta o nocturnos: reflujo gastro-esofágico, fístula traqueo-esofágica, aspiración de cuerpo extraño.
- Crecimiento y desarrollo: si alteración en el desarrollo: FQP, patología grave (displasia broncopulmonar, malformación, inmunodeficiencias).
- Antecedentes familiares: participa la herencia en FQP y en menor medida en el asma; no influye en las malformaciones.

- Ambiente: exposición a humo de tabaco, hermanos escolarizados, acudir a guardería, se asocian con sibilancias en relación con infecciones víricas.
- Respuesta al tratamiento: el paciente con broncoespasmo suele responder bien al tratamiento broncodilatador, pero a veces puede haber mala respuesta al tratamiento adecuado.

#### Pronóstico. Fenotipos de asma

Una vez descartadas otras patologías que producen sibilancias recurrentes, nos encontramos ante lo que podemos llamar asma del lactante, Se trata de un grupo heterogéneo de pacientes, con diferentes expresiones clínicas que dependen de la edad, sexo, fondo genético, factores ambientales, y por eso se emplea el término: fenotipos de asma, donde las sibilancias son su mayor expresión clínica<sup>(9)</sup>, estableciendo tres patrones:

- Sibilantes precoces transitorios: enfermedad leve los primeros años de la vida, sin antecedentes familiares de asma y/o alergia, que remiten entre 3 y 5 años de edad; asocia disminución transitoria de la función pulmonar y entre los factores de riesgo destacan: prematuridad, tener más hermanos, acudir a guardería, exposición a humo de tabaco (madre fumadora en embarazo o exposición postnatal al tabaco). Es la forma más frecuente, son 60-70% de los lactantes menores de 2 años con sibilancias.
- Sibilantes no atópicos: clínica precoz, asociado a infecciones víricas (virus respiratorio sincitial positivo en más del 50%), sin antecedentes familiares, con remisión después de la primera década de la vida y sin asociar sensibilización alérgica ni incremento en niveles de IgE. La función pulmonar al inicio es normal, pero se puede ir deteriorando con el paso del tiempo. Se asocia con síntomas menos severos y menos persistentes y en países desarrollados es menos frecuente que el fenotipo de sibilantes atópicos. Se presenta en el 10-15% de los lactantes con sibilancias.
- Sibilantes atópicos: inicio más tardío, con antecedentes familiares positivos y con síntomas persistentes y deterioro de la función pulmonar en la vida adulta, con asociación entre mayor deterioro e inicio más precoz de los síntomas. Más de la mitad de los adultos con asma persistente inician sus síntomas antes de los 6 años. Representa el 15-20% de los lactantes con sibilancias.

Estos fenotipos no siguen un patrón rígido y un lactante puede cambiar de un fenotipo a otro en el curso del tiempo, pero es lo mejor que tenemos para establecer un pronóstico a corto-medio plazo.

Así, identificar al lactante o preescolar que presenta sibilancias recurrentes y que continuará con síntomas pasados los 6 años nos puede ayudar a realizar estrategias de intervención precoz e intentar cambiar el curso natural de esta enfermedad<sup>(9)</sup>.

En un principio se elaboró un índice predictivo de asma (IPA) en el niño mayor, teniendo en cuenta unos criterios mayores (asma en alguno de los padres, dermatitis atópica en el niño) y otros criterios menores (rinitis alérgica, sibilancias fuera de procesos catarrales y eosinofilia  $\geq 4\%$ )<sup>(10)</sup>; se considera IPA positivo si a los 3 años presenta sibilancias recurrentes y 1 criterio mayor o 2 menores. Aplicando estos términos este test presenta una sensibilidad del 50%, especificidad del 80%, valor predictivo positivo del 28% y valor predictivo negativo del 90%, por lo tanto tenemos alto porcentaje de falsos negativos, pero escaso número de falsos positivos.

Para identificar mejor al niño de alto riesgo se han realizado modificaciones en este índice, aunque no tan difundidas como la anterior; en una de ellas se amplían los criterios mayores: a los dos anteriores se añade la presencia de sensibilización a 1 o más neuroalérgenos y en los criterios menores se quita rinitis alérgica y se añade sensibilización alimentaria a leche, huevo o cacahuetes<sup>(11)</sup>.

## TRATAMIENTO

Hay que diferenciar la medicación de uso en las exacerbaciones y la de uso de forma continuada para evitar las recurrencias.

### Tratamiento de las exacerbaciones

Apenas hay protocolos sobre el tratamiento de la crisis aguda en el lactante. Aunque hay alguna publicación con recomendaciones sobre tratamiento de las sibilancias en el lactante<sup>(12)</sup>, la guía británica sobre manejo del asma es la que mejor establece, según la evidencia que se dispone hasta la fecha, las pautas a seguir para el control del episodio de sibilancias en el lactante<sup>(13)</sup>:

- Broncodilatadores (Salbutamol oral, inhalado o nebulizado, Terbutalina oral o nebulizada). Se deberá realizar

un tratamiento de prueba con broncodilatadores si hay síntomas compatibles con exacerbación, preferiblemente con  $\beta_2$  en dispositivo MDI con cámara espaciadora pediátrica con mascarilla (evidencia A); es tan efectivo, si no más, que los broncodilatadores nebulizados<sup>(14)</sup> y muy superiores a los orales (ni disminuyen los síntomas ni la estancia al compararlos con placebo). Si no hay mejoría, revisar diagnóstico y considerar otras opciones terapéuticas.

- Terapia esteroidea. Esteroides orales junto con  $\beta_2$ -agonistas disminuyen los índices de hospitalización cuando se usan de modo precoz, también disminuyen la duración del ingreso en los episodios moderados y graves (evidencia A), siendo la mejor opción el uso de prednisona oral durante al menos 3 días.
- Bromuro de Ipratropio. La adición de bromuro de ipratropio al  $\beta_2$ -agonista mejora los síntomas en la exacerbación grave y reduce el uso de otras medicaciones, pero no reduce la duración de la hospitalización (evidencia B).

El 3<sup>er</sup> consenso pediátrico recomienda primero clasificar el episodio agudo de asma según grados<sup>(3)</sup>:

- Leve: tos con fatiga y pitidos, sin apenas trabajo respiratorio, Sat O<sub>2</sub> > 95%
- Moderada: Sat O<sub>2</sub> en torno a 92%, con trabajo respiratorio importante, rechazo de la alimentación
- Grave: Sat O<sub>2</sub> < 90%, marcado distrés, cianosis, imposibilidad para alimentarse

Hay que ajustar el tratamiento en función del grado de gravedad y vigilar de forma estrecha al paciente para valorar empeoramientos que precisen realizar ajustes en la medicación<sup>(3)</sup>:

- Leve:  $\beta_2$ -agonista inhalado en cámara espaciadora cada 4-6 horas según respuesta durante 2-3 días. Si se repite cada 4-6 semanas considerar tratamiento preventivo.
- Moderada:  $\beta_2$ -agonista inhalado en cámara con frecuencia: cada 20 minutos la primera hora, después cada 1-2 horas e ir espaciando en función de la respuesta; si no hay mejoría rápida valorar asociar precozmente corticoides orales: prednisona oral, 1 mg/kg/día (mantenerlo al menos 3 días) y/o bromuro de ipratropio. Si no hay respuesta deberá acudir a un centro sanitario
- Grave: requiere ingreso y oxígeno, además de continuar con  $\beta_2$ -adrenérgico nebulizado, corticoides intravenosos y según evolución añadir teofilinas,  $\beta_2$  intravenosos e incluso intubación y ventilación mecánica.

Una situación especial se plantea en el **manejo de la bronquiolitis aguda**, que aunque no es el objetivo de este artículo sí se puede recordar la evidencia sobre tratamiento de la bronquiolitis<sup>(15,16)</sup>: se recomienda administrar O<sub>2</sub> si la Saturación de O<sub>2</sub> es inferior a 92%; broncodilatadores y adrenalina pueden tener un efecto beneficioso (pero no en todos los casos) por lo que se recomienda su uso a modo de prueba; no hay beneficio evidente en el empleo de corticoides orales o ribavirina; ni está indicado el uso rutinario de antibióticos.

En un estudio realizado en nuestro país mediante encuesta a más de 2300 pediatras sobre un caso clínico de bronquiolitis leve en un lactante de 5 meses (estudio TRAP), sólo el 31% respondieron tratar con  $\beta_2$ -adrenérgicos aislados y otro 40% asoció corticoides y/o bromuro de ipratropio, mientras que un 15% no prescribió ningún tratamiento broncodilatador<sup>(17)</sup>.

### Tratamiento preventivo

Sólo existe una guía nacional que enfoque el tratamiento de mantenimiento en el niño menor de 3 años<sup>(4)</sup>. Hay que tener en cuenta que muchos lactantes con sibilancias dejarán de tener síntomas con independencia del tratamiento que se instaure, con episodios de recurrencias que son secundarios a infecciones virales y con inflamación bronquial posiblemente distinta al asma atópico del niño mayor<sup>(4)</sup>. Esto hace que la respuesta al tratamiento sea difícil de predecir, pero a pesar de todo si las recurrencias son frecuentes o hay síntomas intercrisis conviene instaurar un tratamiento preventivo con objeto de disminuir y espaciar los síntomas<sup>(1)</sup>, aunque también habrá que variarlo o interrumpirlo si no es efectivo.

El tratamiento preventivo del asma del lactante, como en el niño mayor, consta de 3 apartados: educación del asma, manejo no farmacológico y farmacológico.

### Educación

Pilar básico y objeto de una amplia revisión en un artículo de esta monografía

### Manejo no farmacológico<sup>(13)</sup>

- Profilaxis primaria:
  - Evitar alérgeno: aunque algún estudio realizado en pacientes de riesgo encuentra disminución en la prevalencia de asma si hay reducción de ácaros en

ambiente doméstico desde el embarazo, en el momento actual no hay ninguna recomendación sobre control ambiental a nivel pre o postnatal como prevención primaria de asma.

- Lactancia materna: la lactancia materna exclusiva los primeros meses de vida, tiene efecto protector sobre sibilancias en el lactante, con papel discutido en el asma en el niño mayor.
- Contaminantes: el tabaco en embarazo afecta a la función pulmonar del feto, incrementando la susceptibilidad a las sibilancias; también el lactante con padres fumadores (más si es la madre) tiene más riesgo de sibilancias.
- Farmacoterapia: hay dos ensayos clínicos con ketotifeno que encuentran disminución en la prevalencia de asma a los 3 años y uno con cetirizina que también disminuye riesgo de asma en lactante con dermatitis atópica sensibilizado a ácaros o polen.
- Profilaxis secundaria:
  - Evitar alérgeno: si bien evitar el alérgeno no necesariamente reduce los síntomas, sí que aumentar la exposición al alérgeno asocia incremento en los síntomas asmáticos y deterioro en la función pulmonar.
- Factores ambientales:
  - Tabaco: los hijos de madres fumadoras tienen 4 veces más sibilancias en el primer año de vida que los hijos de madres no fumadoras; además el tabaco reduce la eficacia de los corticoides orales y sistémicos. Los padres que fuman deben ser advertidos sobre el peligro que tiene para su salud y la de sus hijos (evidencia B).
- Manipulación dietética:
  - Ácidos grasos, aceite de pescado: no hay evidencia clara para recomendar suplementos con aceite de pescado en el niño asmático.
  - Reducir peso en obeso asmático: la reducción de peso va a mejorar su función pulmonar (evidencia C).
  - Reflujo gastroesofágico: hay que tratarlo si se presenta, pero generalmente no suele influir en el control del asma (evidencia B).

### Tratamiento farmacológico

Cada vez hay más estudios realizados en lactantes que hace que hoy en día las cosas estén más claras que hace unos años.

TABLA II. DOSIS EQUIPOTENTES ESTIMADA DE CORTICOIDES INHALADOS EN NIÑOS<sup>(1)</sup>.

| Fármaco       | Dosis baja (en µg) | Dosis media (en µg) | Dosis alta (en µg) |
|---------------|--------------------|---------------------|--------------------|
| Beclometasona | 100-200            | 200- 400            | > 400              |
| Budesonida*   | 100-200            | 200- 400            | > 400              |
| Ciclesonida*  | 80-160             | 160- 320            | > 320              |
| Flunisolida   | 500-750            | 750-1250            | > 1250             |
| Fluticasona   | 100-200            | 200- 500            | > 500              |
| Mometasona*   | 100-200            | 200- 400            | > 400              |
| Triancinolona | 400-800            | 800-1200            | > 1200             |

\*Aprobado su uso en dosis única en asma leve

El objetivo del tratamiento del asma, como en el niño mayor o en el adulto, es el control de los síntomas y prevenir las exacerbaciones, así como mantener la función pulmonar lo más normal posible<sup>(1,13)</sup>.

Los fármacos que podemos manejar son:

#### *Glucocorticoides inhalados*

Es el fármaco preventivo más efectivo que disponemos en la actualidad (evidencia A), avalado por todas las guías<sup>(1-4,13)</sup>. La dosis equipotente estimada para los diferentes corticoides para su uso en pediatría se expone en la tabla II. Los corticoides inhalados más difundidos en nuestro medio son Budesonida (en presentación nebulizada o inhalada) y Fluticasona (inhalada); la dosis a manejar sería la mínima que consiguiera el objetivo terapéutico de no tener síntomas o ser leves, apenas precisar broncodilatador y tener calidad de vida, pero si no se consigue el objetivo hay que reevaluar la situación para replantear el diagnóstico o suspender el tratamiento.

A pesar de los buenos resultados que se obtienen con los corticoides inhalados en el niño mayor, sin embargo en el lactante sus efectos no son tan claros.

En lactantes con reagudizaciones frecuentes y síntomas intercrisis que precisan broncodilatadores 2-3 veces a la semana: asma persistente moderada o/y un índice predictivo de asma (IPA) positivo suelen responder muy bien al tratamiento preventivo con corticoides inhalados, como en el niño mayor, según el esquema del tratamiento preventivo de asma propuesto por las guías.

Así hay ensayos clínicos realizados en lactantes comparando corticoide inhalado con placebo con buenos resultados en el caso de asma persistente<sup>(18-20)</sup> o con IPA positivo<sup>(21-23)</sup> y sólo hay un trabajo realizado en asma episódica con

resultados favorables<sup>(24)</sup>, mientras que en la mayoría de los trabajos realizados en asma episódica los resultados son similares al placebo, tanto si se mantiene durante unas semanas<sup>(25-26)</sup>, como si el tratamiento preventivo dura varios meses<sup>(27-29)</sup>. Un resumen de estos datos se expone en la tabla III, tomada con modificaciones de un artículo publicado por Merkus y col<sup>(30)</sup>.

Hay por lo tanto bastante evidencia que avala el uso de corticoides inhalados en el tratamiento preventivo del lactante con asma persistente o con IPA positivo y sin embargo no hay estudios que aseguren su eficacia en la prevención de sibilancias asociadas a infecciones.

Por otro lado, también hay que recordar que al suspender el tratamiento preventivo con corticoides inhalados, el paciente asmático va a sufrir un deterioro progresivo de la función pulmonar<sup>1</sup>; en el lactante y preescolar no se había demostrado, y recientemente el trabajo realizado por Guilbert y col, en niños de 2-3 años con IPA positivo a los que se mantiene el tratamiento preventivo con corticoides inhalados durante 2 años y se valora al año de suspenderlo, se pone de manifiesto unos buenos resultados mientras lo toman, pero al año de estar sin medicación tienen síntomas similares al grupo control, sin conseguirse frenar la evolución de la enfermedad<sup>(23)</sup>.

#### *Agonistas adrenérgicos $\beta_2$ de acción prolongada (AA-AP): salmeterol, formoterol.*

En el caso de asma no controlado con corticoides inhalados la opción siguiente es añadir otra medicación y la que más se recomienda en las guías como de primera elección es añadir AA-AP por mejorar la función pulmonar, los síntomas y disminuir las exacerbaciones<sup>(1-4,13,31)</sup>, siempre asociados a corticoides, en terapia combinada, nunca solos. Sin

TABLA III. EFICACIA DE CORTICOIDES INHALADOS EN LACTANTES CON ASMA EN FUNCIÓN DE SU FENOTIPO.

|                                  | Fenotipo         | Tratados/<br>Controles | Edad   | Fármaco (µg/día) | Dispositivo | Duración             | Valoración     |
|----------------------------------|------------------|------------------------|--------|------------------|-------------|----------------------|----------------|
| <i>Efectivo</i>                  |                  |                        |        |                  |             |                      |                |
| Bisgaard, 1999 <sup>(18)A</sup>  | Asma moderada    | 156/ 81                | 28 m   | FLU, 200 y 100   | Inhalado    | 3 m                  | Síntomas       |
| Kajosaari, 2001 <sup>(24)B</sup> | Episódica        | 71/ 38                 | 3 m    | BUD, 1500 y 1000 | Nebulizado  | 7 d y 2 m            | Síntomas       |
| Chavasse, 2001 <sup>(21)</sup>   | IPA +            | 19/ 18                 | < 12 m | FLU, 300         | Inhalado    | 3 m                  | Síntomas       |
| Roorda, 2001 <sup>(19)C</sup>    | Asma moderada    | 153/152                | 2 a    | FLU, 200         | Inhalado    | 3 m                  | Síntomas       |
| Teper, 2005 <sup>(22)</sup>      | IPA +            | 14/ 12                 | < 2 a  | FLU, 250         | Inhalado    | 6 m                  | Sínt+Fpulmonar |
| Carlsen, 2005 <sup>(20)</sup>    | Asma persistente | 74/ 70                 | 2 a    | FLU, 100         | Inhalado    | 3 m                  | Síntomas       |
| Guilbert, 2006 <sup>(23)</sup>   | IPA +            | 143/142                | 2-3 a  | FLU, 200         | Inhalado    | 2 a;<br>seguidos 1 a | Síntomas       |
| <i>No efectivo</i>               |                  |                        |        |                  |             |                      |                |
| Richter, 1998 <sup>(25)</sup>    | Episódica        | 21/ 19                 | 4 m    | BUD, 2000        | Nebulizado  | 6 s;<br>seguidos 6 m | Síntomas       |
| Cade, 2000 <sup>(26)</sup>       | Episódica        | 82/ 79                 | < 12 m | BUD, 2000        | Nebulizado  | 2 s;<br>seguidos 1 a | Síntomas       |
| Fox, 1999 <sup>(27)</sup>        | Episódica        | 21/ 12                 | < 12 m | BUD, 400         | Inhalado    | 3 m; seguidos 1 a    | Síntomas       |
| Wong, 2000 <sup>(28)</sup>       | Episódica        | 24/ 24                 | 4 m    | FLU, 150         | Inhalado    | 3 s; seguidos 6 m    | Síntomas       |
| Hofhuis 2005 <sup>(29)</sup>     | Episódica        | 65/ 62                 | 12 m   | FLU, 300         | Inhalado    | 3 m                  | Fpulmonar      |

FLU: Fluticasona, BUD: Budesonida, IPA+: Índice predictivo de asma positivo.

<sup>A</sup> Compara Fluticasona 200 con 100 respecto a placebo, con menos exacerbaciones en el grupo de dosis más alta. <sup>B</sup> Menos desarrollo de asma en el grupo que recibe 1.000 µg/día 2 meses, que si recibe 1.500 µg/día 7 días. <sup>C</sup> Establece dos subgrupos: con o sin antecedentes familiares. Mejor respuesta con historia familiar de asma. Tomado de Merkus y col con modificaciones<sup>(30)</sup>.

embargo en el lactante no se recomiendan de forma rutinaria (en ficha técnica está autorizado su uso a partir de los 4 años). Aunque sus resultados en asma persistente moderada son positivos, se debería esperar a disponer de más estudios sobre el efecto sinérgico de los glucocorticoides y de los AA-AP en esta edad para recomendar esta asociación en niños menores de 4 años<sup>(4)</sup>.

#### Montelukast

Los leucotrienos son unos potentes mediadores en la inflamación, con un efecto broncoconstrictor hasta 10.000 veces más potente que la histamina o metacolina, y se encuentran muy aumentados en el bronquio del paciente asmático y en las sibilancias inducidas por virus, como el virus respiratorio sincitial<sup>(32)</sup>. Actúan a través de un receptor y su efecto se puede antagonizar bloqueando la unión de la molécula de leucotrieno con su receptor, mediante un fármaco antagonista de los receptores de leucotrienos

(ARLT). Hay varios fármacos que actúan a este nivel, pero el único usado en edad pediátrica (su uso está autorizado a partir de los 6 meses de edad) es montelukast, con la ventaja añadida de administrarse por vía oral, en dosis única diaria y con escasos efectos secundarios, lo que le hace ideal en el manejo del asma en niños.

Hasta hace uno o dos años, el posicionamiento de los ARLT en las guías era bastante discreto porque su efecto broncodilatador, en términos generales, es pequeño y además variable; así, en GINA 2002 todavía lo ponía bajo estudio, recomendando su uso unido a corticoides en el asma persistente moderada o grave o como alternativa a los corticoides inhalados en el caso de asma leve<sup>(33)</sup>. Recientemente se ha publicado en BMJ una revisión sistemática comparando montelukast con corticoides inhalados en adultos con asma leve o moderada, con resultados siempre más favorables a los corticoides inhalados<sup>(34)</sup>; en una revisión Cochrane en 2006 que compara adultos con asma modera-

da no controlado con corticoides inhalados a dosis bajas encuentra mejores resultados si se añade  $\beta_2$  de acción prolongada que montelukast, siendo también más efectivo para prevenir exacerbaciones<sup>(31)</sup>.

En la guía británica su posicionamiento es algo mejor: muestra algún efecto clínico beneficioso y efecto a nivel de la inflamación eosinofílica (tanto en mayores como en menores de 5 años)<sup>(13)</sup>. Añadido a corticoides inhalados mejora la función pulmonar, disminuye el número de exacerbaciones y mejora los síntomas<sup>(13)</sup>.

En la última guía GINA, revisada en 2006, en el apartado de niños mayores de 5 años, se pone de manifiesto el efecto clínico beneficioso de montelukast en monoterapia (aunque inferior al corticoide inhalado a dosis bajas), añadido a corticoide inhalado (aunque más modesto que si se añade  $\beta_2$  de larga duración) o para prevenir asma inducido por ejercicio<sup>(1)</sup>.

Sin embargo si se valora satisfacción del paciente o de los padres, comodidad de uso, adherencia al tratamiento (1 vez al día y oral frente a 2 veces al día e inhalado) es mejor montelukast que corticoides inhalados<sup>(35)</sup>. Por esto puede suceder en la práctica clínica diaria que un medicamento menos eficaz en un ensayo clínico, pero con buena adherencia consiga mejores resultados que un medicamento más eficaz pero cuya adherencia sea peor.

Como la respuesta a montelukast y también a los corticoides es variable, es bueno definir parámetros clínicos que ayuden a prever la respuesta a la medicación y entre los ensayos clínicos que comparan estas dos medicaciones destaca el realizado por Szeffler y col en niños de 6-14 años con asma persistente leve y moderada, comprobando que los niños que responden mejor a corticoides inhalados se corresponden con niños con peor función pulmonar, mayores niveles de óxido nítrico exhalado, eosinofilia e IgE en suero; sin embargo los que responden mejor a montelukast se asocian con menor edad y asma de menor tiempo de evolución<sup>(36)</sup>.

En niños menores de 5 años se recoge en la guía GINA 2006 sobre los ARLT que además de lo comentado en el párrafo anterior también puede reducir las exacerbaciones de asma inducida por infecciones virales en niños con historia de asma intermitente<sup>1</sup>, situación que no se controla adecuadamente con el corticoide inhalado.

Así hay ensayos clínicos que demuestran la eficacia de montelukast tomado de forma prolongada para prevenir

exacerbaciones en niños preescolares con asma intermitente secundaria a infección por virus respiratorio sincitial<sup>(37,38)</sup>. También se ha demostrado en niños de 2-14 años con asma intermitente, que el empleo de ciclos cortos (7-10 días) de montelukast durante la fase de síntomas sirve para reducir tanto la intensidad de los mismos, como la pérdida de colegio o de trabajo en el caso de los padres<sup>(39)</sup>.

En los lactantes está menos estudiado; sólo hay un ensayo clínico controlado con placebo, realizado en 24 lactantes de 10-26 meses con asma intermitente tratados con montelukast, con mejoría en parámetros clínicos, de función pulmonar e inflamatorios (óxido nítrico exhalado)<sup>(40)</sup>.

#### *Ketotifeno*

Es un antihistamínico que se ha usado como tratamiento preventivo de asma, con las ventajas potenciales que puede ofrecer la medicación oral sobre la inhalada. En una revisión Cochrane en el año 2004, concluye que ketotifeno sólo o en combinación mejora el control del asma en niño con asma persistente leve o moderada aunque debido a la alta proporción de atópicos en algunos estudios no se pueden generalizar los resultados; su administración también se acompaña de efectos secundarios menores: sedación, mayor ganancia ponderal<sup>(41)</sup>. El posicionamiento de la guía británica es claro: antihistamínicos y ketotifeno son ineficaces como tratamiento preventivo<sup>(13)</sup>.

#### **Clasificación del asma**

Se puede emplear la clasificación del asma de las guías clásicas, pero hay que realizar modificaciones: no es necesario realizar pruebas de función pulmonar y la intercrisis se valora por su repercusión en la vida diaria: llanto, risa, juego, alimentación (Tabla IV)<sup>(4)</sup>.

#### **Tratamiento de mantenimiento del asma en el lactante**

En el estudio TRAP realizado por Castro-Rodríguez y col mediante encuesta a más de 2.300 pediatras de nuestro país también se preguntó sobre tratamiento de mantenimiento después del primer episodio de sibilancias en un lactante de 5 meses con dermatitis atópica y antecedentes familiares de alergia, sólo el 44% respondieron no tratar y un 4% usaron  $\beta_2$ -adrenérgicos aislados, mientras que el resto contestaron usar algún tipo de tratamiento preventivo<sup>(17)</sup>.



TABLA IV. CLASIFICACIÓN DEL ASMA DEL LACTANTE.

| Clasificación        | Manifestaciones clínicas   |
|----------------------|--|
| Episódica ocasional  | - Episodios: $\leq 1$ cada 10-12 semanas (máximo 4-5 crisis al año), de pocas horas o días de duración<br>- Intercrisis: asintomático, con buena tolerancia al ejercicio   |
| Episódica frecuente  | - Episodios: $\leq 1$ cada 5-6 semanas (máximo 6-8 crisis/año)<br>- Intercrisis: asintomático, con sibilancias a esfuerzos intensos  |
| Persistente moderada | - Episodios: $>$ de 1 cada 4-6 semanas<br>- Intercrisis: síntomas leves en las intercrisis. Sibilancias a esfuerzos moderados, síntomas nocturnos $\leq 2$ veces por semana<br>- Necesidad de $\beta_2$ -agonistas $\leq 3$ veces por semana |
| Persistente grave    | - Episodios frecuentes<br>- Intercrisis: sintomáticas. Sibilancias a esfuerzos mínimos, síntomas nocturnos $> 2$ veces por semana<br>- Requerimientos de $\beta_2$ -agonistas $> 3$ veces por semana   |

Tomada de Busquets y col<sup>(4)</sup> con modificaciones.

TABLA V. ESQUEMA DE TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO DEL ASMA EN EL LACTANTE.

|  | Control de base de la enfermedad  | Alivio síntomas  |
|--|---|--|
| <i>Episódica ocasional</i>   | No precisa  | AA- $\beta_2$ -AC a demanda<br>Si no mejora: Añadir GCO<br>O <sub>2</sub> si precisa |
| <i>Episódica frecuente</i><br>Sin factores de riesgo<br>Con factores de riesgo   | ARLT<br>GCI dosis bajas   |  |
| <i>Persistente moderada</i><br>(Antes dar este paso es preciso replantearse el diagnóstico y la adecuada administración del tratamiento) | GCI a dosis medias<br>GCI a dosis medias + ARLT   |  |
| <i>Persistente grave</i>   | GCI dosis altas + ARLT<br>Si no respuesta control adecuado:<br>Añadir AA- $\beta_2$ -AP<br>Añadir GCO |  |

AA- $\beta_2$ -AC: agonista adrenérgico  $\leq 2$  de acción corta; AA- $\beta_2$ -AP: agonista adrenérgico  $\beta_2$  de acción prolongada; ARLT: Antagonista de los receptores de leucotrienos; GCI: Glucocorticoides inhalados; GCO: Glucocorticoides orales.

En la tabla V se recoge el esquema de tratamiento preventivo propuesto en base a lo comentado con anterioridad y que presenta alguna modificación respecto al consenso SENP y SEICAP y publicado en 2006<sup>(4)</sup>, única guía que presenta un protocolo de manejo del asma en el lactante:

- Fase aguda (alivio de síntomas). Se recomienda el uso de  $\beta_2$ -adrenérgicos de acción corta, con una frecuencia que varía en función de la gravedad de la crisis; hay que valorar el uso precoz de corticoides orales en las crisis moderadas y graves y de O<sub>2</sub> si precisa.
- Asma episódica ocasional: no es necesario dar ningún tratamiento preventivo.
- Asma episódica frecuente sin factores riesgo. Dado que el pronóstico es bueno, habitualmente no se recomienda tratamiento preventivo, pero tener un lactante con crisis cada mes genera angustia y pérdida de calidad de vida tanto en el lactante como en los padres. Dado que los corticoides inhalados no son eficaces en este grupo, se puede valorar, a modo de prueba, el uso de montelukast granulado de 4 mg: 1 sobre al día, durante 1 mes y si no hay respuesta: suspender, pero si la hay, se debería mantener mientras haya riesgo de infecciones respiratorias (se puede mantener los meses de otoño e invierno).

- Asma episódica frecuente con factores de riesgo: Existe abundante evidencia sobre la eficacia de los corticoides inhalados a dosis bajas en esta situación: Budesonida 50: 2 puffs o Fluticasona 50: 1 puff, en cámara espaciadora pediátrica, cada 12 horas. Si hay rechazo por parte de la familia se puede emplear, aunque es menos eficaz montelukast. Si no se consigue respuesta con ninguno de los dos se debe suspender el tratamiento.
- Asma persistente moderada. En esta situación hay que valorar el diagnóstico de asma en función de la clínica, de la respuesta al tratamiento broncodilatador y de la adecuada administración del mismo, valorar estudios complementarios (analítica, repetir Rx de tórax, etc). Se recomienda el uso de corticoides inhalados a dosis medias: Budesonida 200: 1 puff o Fluticasona 50: 2 puffs en cámara espaciadora pediátrica 2 veces al día. En la guía se habla de que si no hay respuesta y no hay factores de riesgo: suspender, pero en base a la ensayos clínicos comentados anteriormente quizá se puede valorar añadir montelukast a los corticoides inhalados.
- Asma persistente grave. Como en el caso anterior hay que evaluar la situación clínica del lactante, replantear el diagnóstico valorando realizar estudios complementarios (analítica, radiología, tránsito, ph-metría, etc). Se deben emplear corticoides inhalados a dosis altas y si no hay respuesta se debería añadir montelukast, debido a que son las únicas medicaciones que están autorizadas para su uso en menores de 2 años; pero si no hay respuesta, valorar añadir a lo anterior: AA-AP tipo salmeterol (dosis máxima diaria: 100 mg) y previa autorización por parte de los padres, antes que empezar con un ciclo de corticoide oral, siendo recomendable la terapia combinada de Salmeterol-Fluticasona 25/125: 2 puff en cámara espaciadora 2 veces al día y bajar la dosis de corticoides una vez estabilizado el paciente a la dosis mínima que controle la situación.

Los pacientes con asma persistente moderada o grave deberán ser seguidos en una unidad hospitalaria, por neumólogo o alergólogo pediátrico habituado en el manejo de lactantes en esta situación.

En resumen, la patología sibilante recurrente en el lactante o el asma del lactante, es una patología frecuente, muy heterogénea y que muy a menudo genera mal tratamiento tanto por defecto (no emplear la medicación idónea tanto

en la fase aguda como de modo preventivo) como por exceso (mantener una medicación ineficaz de modo prolongado). Las recomendaciones apuntadas en este artículo se basan en los ensayos clínicos publicados recientemente, pero que siguen siendo escasos en número y en tamaño de la muestra; sería deseable disponer de más estudios realizados en lactantes para mejorar el sistema de clasificación de los fenotipos de asma, contrastar la eficacia de los diferentes fármacos para cada fenotipo y así poder mejorar la calidad de vida del lactante con asma como la de sus padres.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Global strategy for asthma management and prevention (revised 2006): Global Initiative for Asthma (GINA). URL: <http://www.ginasthma.org> (acceso en diciembre 2006).
2. Grupo Español para el Manejo del Asma (GEMA) 2003. Ediciones Mayo SA, Barcelona 2003.
3. Warner JO, Naspitz CK. Third international pediatric consensus statement on the management of childhood asthma. *Pediatr Pulmonol* 1998; 25: 1-17.
4. Busquets Monge RM, Escribano Montaner A, Fernández Benítez M, García-Marcos L, Garde Garde J, Ibero Iborra M, et al. Consenso sobre tratamiento del asma en Pediatría. *An Pediatr (Barc)* 2006; 64: 365-378.
5. Alonso Lebrero E. Asma en situaciones especiales. En García-Marcos Álvarez L, Garde Garde JM, Escribano Montaner A, Malmierca Sánchez F (eds). *Asma en pediatría*. Barcelona: Edipharma; 2002. pg. 192-204.
6. Amado MC, Portnoy JM. Diagnosing asthma in young children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 6:101-105.
7. Alonso Bernardo LM, García Muñoz MT. Protocolo de diagnóstico y seguimiento del niño con asma. *Bol Pediatr* 1998; 38: 148-155.
8. Díaz Vázquez CA, Fernández Francés M. Asma del lactante. Protocolo diagnóstico y seguimiento. *Bol Pediatr* 1998; 38: 166-174.
9. Stein RT, Martinez FD. Asthma phenotypes in childhood: lesson from an epidemiological approach. *Paediatr Respir Rev* 2004; 5: 155-161.
10. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1403-1406.
11. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Boehmer SJ, Krawiec M, et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2004; 114: 1282-1287.
12. Chavasse RJ, Bastian-Lee Y, Seddon P. How do we treat wheezing infants? Evidence or anecdote. *Arch Dis Child* 2002; 87: 546-547.

13. British Guideline on the management of asthma. A national clinical guideline (revised 2005). URL: <http://www.brit-thoracic.org.uk/> (acceso en diciembre 2006).
14. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. Beta-agonists through metered-dose inhaler with valved holding chamber versus nebulizer for acute exacerbation of wheezing or asthma in children under 5 years of age: a systematic review with meta-analysis. *J Pediatr* 2004; 145: 172-177.
15. King VJ, Viswanathan M, Bordley WC, Jackman AM, Sutton SF, Lohr KN, Carey TS. Pharmacologic treatment of bronchiolitis in infants and children: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 127-137.
16. Meates-Dennis M. Bronchiolitis. *Arch Dis Child Ed Pract* 2005; 90: 81-86.
17. Castro-Rodriguez JA, Escribano Montaner A, Garde Garde J, Morell Bernabe JJ, Pellegrini Belinchon J, Garcia-Marcos L et al. How pediatricians in Spain manage the first acute wheezing episode in an atopic infant. Results from the TRAP study. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2005; 33: 317-325.
18. Bisgaard H, Gillies J, Groenewald M, Maden C. The effect of inhaled fluticasone propionate in the treatment of young asthmatic children: a dose comparison study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 126-131.
19. Roorda RJ, Mezei G, Bisgaard H, Maden C. Response of preschool children with asthma symptoms to fluticasone propionate. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:540-546.
20. Carlsen KC, Stick S, Kamin W, Cirule I, Hughes S, Wixon C. The efficacy and safety of fluticasone propionate in very young children with persistent asthma symptoms. *Respir Med* 2005; 99: 1393-1402.
21. Chavasse RJ, Bastian-Lee Y, Richter H, Hilliard T, Seddon P. Persistent wheezing in infants with an atopic tendency responds to inhaled fluticasone. *Arch Dis Child* 2001; 85: 143-148.
22. Teper AM, Kofman CD, Szulman GA, Vidaurreta SM, Maffey AF. Fluticasone improves pulmonary function in children under 2 years old with risk factors for asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 587-590.
23. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006; 354: 1985-1997.
24. Kajosaari M, Syvanen P, Forars M, Juntunen-Backman K. Inhaled corticosteroids during and after respiratory syncytial virus-bronchiolitis may decrease subsequent asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2000; 11: 198-202.
25. Richter H, Seddon P. Early nebulized budesonide in the treatment of bronchiolitis and the prevention of postbronchiolitic wheezing. *J Pediatr* 1998; 132: 849-853.
26. Cade A, Brownlee KG, Conway SP, Haigh D, Short A, Brown J, et al. Randomised placebo controlled trial of nebulised corticosteroids in acute respiratory syncytial viral bronchiolitis. *Arch Dis Child* 2000; 82: 126-130.
27. Fox GF, Everard ML, Marsh MJ, Milner AD. Randomised controlled trial of budesonide for the prevention of post-bronchiolitic wheezing. *Arch Dis Child* 1999; 80: 343-347.
28. Wong JY, Moon S, Beardsmore C, O'Callaghan C, Simpson H. No objective benefit from steroids inhaled via a spacer in infants recovering from bronchiolitis. *Eur Respir J* 2000; 15: 388-394.
29. Hofhuis W, van der Wiel EC, Nieuwhof EM, Hop WC, Affourtit MJ, Smit FJ, et al. Efficacy of fluticasone propionate on lung function and symptoms in wheezy infants. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 328-333.
30. Merkus PJ, de Jongste JC. Inhaled corticosteroids in wheezy infants. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1058-1059.
31. 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 Syst Rev* 2006; 4: CD003137.
32. Fullmer JJ, Khan AM, Elidemir O, Chiappetta C, Stark JM, Colasurdo GN. Role of cysteinyl leukotrienes in airway inflammation and responsiveness following RSV infection in BALB/c mice. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 593-601.
33. Global strategy for asthma management and prevention (revised 2002): Global Initiative for Asthma (GINA). URL: <http://www.ginasthma.org> (acceso en diciembre 2006).
34. Ducharme FM. Inhaled glucocorticoids versus leukotriene receptor antagonists as single agent asthma treatment: systematic review of current evidence. *BMJ* 2003; 326: 621-623.
35. Bukstein DA, Luskin AT, Bernstein A. Real world effectiveness of daily controller medicine in children with mild persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90: 543-549.
36. Szeffler S, Phillips B, Martinez F, Chinchilli V, Lemanske R Jr., Strunk R, et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 233-242.
37. Bisgaard H, study group on Montelukast and Respiratory Syncytial Virus. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:379-83.
38. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, Johnston SL, Gilles L, Menten J, et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 315-322.
39. Robertson CF, Price D, Henry R, Mellis C, Glasgow N, Fitzgerald D. Short Course Montelukast for Intermittent Asthma in Children: a Randomised Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 (publicado online, pendiente de publicación en papel).
40. Straub DA, Moeller A, Minocchieri S, Hamacher J, Sennhauser FH, Hall GL, et al. The effect of montelukast on lung function and exhaled nitric oxide in infants with early childhood asthma. *Eur Respir J* 2005; 25: 289-294.
41. Schwarzer G, Bassler D, Mitra A, Ducharme FM, Forster J. Ketotifen alone or as additional medication for long-term control of asthma and wheeze in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 1: CD001384.