

ASMA DE DIFÍCIL CONTROL EN NIÑOS Y ADOLESCENTES ESTRATEGIAS DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICAS

**HUGO NEFFEN¹, SANTIAGO VIDAURRETA², ANA BALANZAT³, MÓNICA SILVIA DE GENNARO⁴,
VERÓNICA GIUBERGIA⁵, JORGE F. MASPERO⁶, RICARDO J. SARANZ⁷, ALEJANDRO M. TEPER⁸**

¹Hospital de Niños Orlando Alassia, Santa Fe, ²Hospital Universitario CEMIC, Buenos Aires,

³Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires,

⁴Fundación CIDEA, Buenos Aires, ⁵Hospital Garrahan, Buenos Aires, ⁶Fundación CIDEA, Hospital Alemán, Buenos Aires,

⁷Clínica Universitaria Reina Fabiola, Facultad de Medicina, Universidad Católica de Córdoba, Córdoba,

⁸Centro Respiratorio Dr. Alberto Álvarez, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires

Resumen El asma es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en los niños. Si bien la mayoría de los niños con asma responden a bajas dosis de corticoides inhalados y/o antagonistas del receptor de leucotrienos, algunos de ellos permanecen sintomáticos independientemente de cualquier esfuerzo terapéutico, presentando una elevada morbilidad e inclusive mortalidad. Aunque la mayoría de los pacientes controlan los síntomas de forma adecuada, existe un grupo importante que presenta síntomas graves de la enfermedad difíciles de controlar (ADC). El objetivo de la presente revisión es discutir los aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos del ADC en los menores de 18 años y su implicancia en la práctica clínica diaria.

Palabras clave: asma, niños, diagnóstico, tratamiento

Abstract *Poorly controlled asthma: diagnosis and therapeutics in children and adolescents.* Asthma is one of the most common chronic diseases in children. While most children with asthma respond to low doses of inhaled corticosteroids and /or leukotriene receptor antagonists, some of them remain symptomatic regardless of any therapeutic effort, showing a high morbidity and even mortality. While most of the patients control symptoms adequately, there is a large group with severe symptoms of the disease and difficult to control. The aim of this review is to discuss the clinical aspects, diagnosis and treatment of poorly controlled asthma in children and adolescents and its implications in daily clinical practice.

Key words: asthma, children, diagnosis, therapeutics therapeutics

El asma es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en los niños. Si bien la mayoría responden a bajas dosis de corticoides inhalados y/o antagonistas del receptor de leucotrienos, algunos niños permanecen sintomáticos independientemente de cualquier esfuerzo terapéutico presentando una elevada morbilidad e incluso mortalidad¹.

Aproximadamente trescientos millones de personas de todas las edades sufren de asma y hay 250 000 muertes prematuras debido al asma por año a nivel mundial².

El estudio ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) documentó, entre 1996 y 2003, un aumento en la prevalencia mundial del asma, siendo en los adolescentes del 0.06% y del 0.13% entre escolares

de 6 y 7 años de edad³. El patrón de aumento fue distinto en diferentes partes del mundo. En América Latina los valores observados fueron de 0.14% por año entre los adolescentes y de 0,21% por año entre los escolares de menor edad.

Como se mencionó previamente, gran parte de los pacientes controlan los síntomas de forma adecuada; de todos modos existe un grupo importante que presenta síntomas graves de la enfermedad y su control es difícil. Respecto a este punto, el estudio AIRLA (*Asthma Insights and Reality in Latin America*) realizado en 2004 determinó que el 5 al 15% de los pacientes con asma estudiados sufrían síntomas graves, el 23% debía ser hospitalizado, el 52% atendido en salas de emergencias y el 59% nece-

sitaba una visita no programada a la consulta del médico tratante. En dicho estudio se observó que solo el 2.5% de los niños con asma bronquial alcanzaban los objetivos de control determinados por GINA (*Global Initiative for Asthma*) mostrando de esta forma la frecuencia de pacientes que no controlan los síntomas de la enfermedad a pesar del tratamiento⁴.

Considerando lo precedente, el objetivo de la presente revisión es discutir los aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos del asma de difícil control (ADC) en los menores de 18 años, con el fin de aportar a la comunidad médica los aspectos básicos de esta condición y consecuentemente mejorar el abordaje terapéutico de los pacientes afectados.

Asma de difícil control (ADC)

Definición

Recientemente, expertos de la OMS⁵ acordaron la definición de asma grave como “asma no controlado que puede implicar riesgo de frecuentes y graves exacerbaciones (incluso con riesgo fatal) y/o reacciones adversas a la medicación utilizada con morbilidad crónica que incluye afectación de la función pulmonar o reducción del desarrollo pulmonar”.

Dentro de esta definición de asma grave a la vez se pueden considerar tres categorías que engloban el concepto de ADC (Fig. 1):

Asma grave por tratamiento inadecuado: “asma que no es tratada en forma apropiada por fallas en su diagnóstico y tratamiento médico o porque no es posible el acceso a la medicación necesaria para su óptimo control”.

Asma grave difícil de tratar: “asma que no tiene respuesta aparente al tratamiento, pero que, cuando el manejo es optimizado, se obtiene el control adecuado de la enfermedad”.

En esta categoría, el pobre control es secundario a un inadecuado diagnóstico de condiciones co-mórbidas, pobre adherencia al tratamiento, deficiencias técnicas en el uso de los dispositivos inhalatorios y aerocámaras y factores ambientales y psicosociales.

Asma grave resistente al tratamiento: “asma que permanece en categoría de grave a pesar del uso de las más altas dosis de medicamentos disponibles (incluso esteroides orales) o que solo puede controlarse con el máximo nivel de terapia para el asma con un riesgo inaceptable de efectos adversos”. También denominada “asma refractaria al tratamiento” o “asma cortico-resistente” representa la categoría que engloba con mayor fidelidad el concepto de ADC. Se sugiere que todo niño con asma que no puede ser controlado con medicación convencional según las pautas dictadas por las guías clínicas vigentes para la edad correspondiente, debiera calificarse como “asma grave problemática” y ser derivado al especialista. Luego, la evaluación del mismo permitirá sub-categorizarla según las definiciones expresadas más arriba.

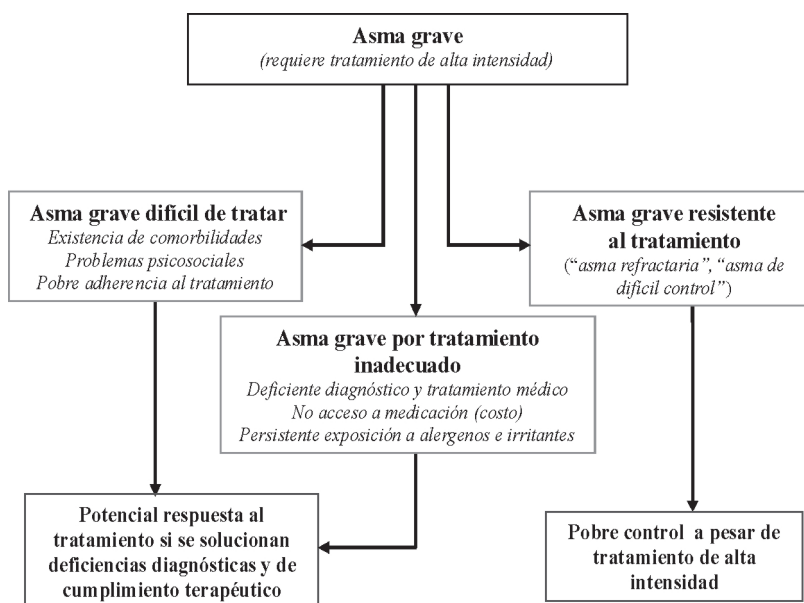


Fig. 1.— Espectro clínico del asma grave en pediatría

ADC: edad y características clínicas

Edad

La edad del niño que padece asma es condicionante de diferencias de expresión fenotípicas, desencadenantes, de evolución natural, limitaciones diagnósticas y de la intervención terapéutica que no deben soslayarse.

Lactante (0 a 2 años) y pre-escolar (3 a 5 años): Las dificultades diagnósticas de asma en esta edad se potencian por el conocimiento parcial de los mecanismos etiopatogénicos y la mayor posibilidad de diagnósticos diferenciales. Se agregan limitaciones para la determinación objetiva de la obstrucción bronquial, su reversibilidad y para el estudio de marcadores de la inflamación y el fenotipo clínico (episódico viral o con desencadenantes múltiples) o evolutivo (transitorio, de comienzo tardío o persistentes)⁶. Es sabido que las infecciones virales, especialmente por rinovirus, son causa frecuente de exacerbaciones. Estudios recientes demuestran que el mismo se halla frecuentemente en niños pequeños internados y ambulatorios⁷.

Escolar (6 a 12 años): Presenta como características fenotípicas distintivas que los síntomas a menudo son precipitados por el ejercicio, la sensibilización alérgica se torna más relevante y la valoración de la función pulmonar y el estudio de la inflamación de la vía aérea son más factibles⁸. El manejo y cumplimiento terapéutico es altamente dependiente de padres o cuidadores.

Adolescente (12 a 17 años): La expresión clínica puede ser variable, más frecuente en el sexo femenino, con tendencia a subestimar los síntomas. Los factores psicológicos son fuertes agravantes, lo que puede contribuir a dificultar el tratamiento, su cumplimiento y por ende, el control del asma⁹.

ADC: Fenotipos anátomo-patológicos

La heterogeneidad en los patrones inflamatorios y su respuesta terapéutica es una característica relevante en niños y adultos con ADC.

Los eosinófilos no son siempre las células predominantes. Un incremento en el número de neutrófilos, con o sin eosinofilia o formas paucigranulocíticas se ha encontrado en esputo de niños con asma grave y persistente y relacionada con formas más graves y refractarias de obstrucción crónica de la vía aérea^{10,11}.

Con fines prácticos, teniendo en consideración la refractariedad en la respuesta a esteroides destacan los siguientes fenotipos anátomo-patológicos de ADC

Asma de difícil control resistente a los corticoides con inflamación eosinofílica.

Niños que presentan inflamación endobronquial predominantemente eosinofílica pero que permanecen sintomáticos aun con dosis elevadas de esteroides inhalatorios¹².

Asma de difícil control resistente a los corticoides con inflamación neutrofílica.

En este fenotipo, los biomarcadores de inflamación eosinofílica están ausentes y existe predominio de neutrófilos en esputo inducido o biopsia endobronquial. Está frecuentemente asociado al sexo femenino, obesidad, reflujo gastroesofágico y ausencia de atopia, con asma grave refractaria a esteroides.

ADC: Estrategias diagnósticas

Muchas enfermedades pueden simular asma de difícil control y otras condiciones pueden exacerbarla; por consiguiente, se impone un abordaje diagnóstico amplio. Por este motivo, para garantizar un diagnóstico correcto se deben evaluar diferentes aspectos del paciente y de su evolución para confirmar la presencia de asma y descartar otras enfermedades¹³.

Confirmación del diagnóstico de asma/Exclusión de otros diagnósticos

Es necesario analizar cuidadosamente los criterios de diagnóstico empleados y realizar en cada caso las pruebas oportunas que permitan descartar otras patologías. En la definición propuesta de ADC, la magnitud de tratamiento requerido, la persistencia de síntomas y la limitación del flujo aéreo son parámetros importantes para realizar el diagnóstico correctamente. Konradsen y Hedlin proponen criterios mayores y menores de diagnóstico, incrementando el poder diagnóstico de la condición al utilizarlos de forma apropiada¹⁴ (Tabla 1).

Exclusión de otros diagnósticos

Como parte del diagnóstico correcto de asma se deben excluir otras patologías con síntomas similares que puedan enmascarar o solaparse con el asma. Debe recordarse que la solicitud de estudios complementarios deberá estar siempre basada en una historia clínica y un examen físico minuciosos. Se sugiere efectuar radiografía de tórax, test del sudor y tomografía computarizada de alta resolución cuando se sospechen lesiones asociadas (bronquiectasias, malformaciones congénitas y compromiso intersticial pulmonar). También se excluirá tuberculosis efectuando prueba tuberculínica y cultivos para micobacterias. Según las características del paciente podrá considerarse biopsia y medición de óxido nítrico nasal para descartar disquinesia ciliar primaria¹⁵.

En pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes se descartarán inmunodeficiencias congénitas o adquiridas. Se sugiere evaluar las inmunoglobulinas G (eventualmente con subclases), M, A y E. Se podrá incluir la evaluación de la respuesta a antígenos comunes y serología para HIV.

TABLA 1.— Criterios para la identificación de niños con asma grave

Criterios	Descripción
Criterios mayores (todos requeridos)	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico certero y certificado de asma • Administración de altas dosis de esteroides inhalatorios (> 800 µg/día de budesonide/beclometasona o > 400 µg/día de fluticasona) por al menos 6 meses en el año precedente en combinación con LABA y/o LTRA
Criterios menores* (al menos uno requerido)	<ul style="list-style-type: none"> • Al menos una hospitalización de emergencia • Al menos dos visitas ambulatorias a salas de emergencia • Necesidad de al menos un ciclo de esteroides orales • Al menos doce exacerbaciones de asma por año o síntomas continuos por al menos 3 meses • Síntomas que limitan las actividades diarias más de dos veces a la semana por al menos tres meses consecutivos • Síntomas nocturnos más de dos veces por semana por al menos tres meses consecutivos • Obstrucción bronquial permanente: Score Z post broncodilatador < -1.96 para FEV1 aun después de la utilización de un ciclo de esteroides orales

*Criterios menores observados dentro de los últimos 12 meses;

LABA (Long acting beta agonists): Beta agonistas de acción larga; LTRA: Antagonistas de receptores de leucotrienos.

Evaluación complementaria

Función pulmonar

La evaluación de la función pulmonar es mandatoria en pacientes con sospecha de asma grave. La falla en demostrar obstrucción bronquial reversible debe orientar a otros diagnósticos. Se evaluará la limitación al flujo aéreo mediante espirometría con prueba broncodilatadora. En la actualidad, ya se están efectuando espirometrías en niños de 3 a 5 años.

La reducción de la función pulmonar es esperable en niños con diagnóstico de asma grave. Sin embargo, a diferencia de lo que sucede en adultos, los niños con asma grave pueden tener una función pulmonar menos comprometida. La espirometría puede ser normal cuando están asintomáticos. Debido a que el VEF₁ puede no mostrar cambios, se aconseja la evaluación de los flujos medios luego de la administración de broncodilatadores (FEF_{25-75%}, FEF_{50%} o VEF₁/capacidad vital forzada) que reflejan más sensiblemente la obstrucción bronquial.

La evaluación de la respuesta broncodilatadora puede ser utilizada como una herramienta más en el diagnóstico para definir limitación persistente de la vía aérea. La evaluación de los volúmenes pulmonares con pletismografía

y la capacidad de difusión del monóxido de carbono se indican para descartar otros diagnósticos.

Hiperreactividad bronquial: pruebas de broncoprovocación

Las pruebas de broncoprovocación, especialmente la evaluación de la limitación del flujo aéreo desencadenada por ejercicio (si las condiciones del paciente lo permiten), deben ser parte de la evaluación en asma grave. Estos estudios orientan hacia un correcto diagnóstico ya que el incremento de la hiperreactividad bronquial en el asma grave es particularmente relevante.

Se pueden utilizar métodos indirectos (bajo estricto control médico) como la broncoprovocación por ejercicio, aire frío o manitol inhalados, o directos con metacolina inhalada.

Estado atópico

La evaluación del estado atópico está indicada en pacientes con asma grave. El método inicial recomendado para evaluar sensibilización a alérgenos son los test cutáneos por el método del Prick. Ante resultados discordantes, se impone la realización de los test de diagnóstico *in vitro*

como RAST (*Radioallergosorbent test*) para determinación de IgE específica.

Enfermedad de la vía aérea superior

Siempre debe evaluarse la enfermedad de vías aéreas superiores en los niños con asma de difícil control. El interrogatorio dirigido a los síntomas cardinales de la rinitis y la rinoscopia anterior debe ser parte de la rutina exploratoria. Si la sintomatología indica la sospecha de sinusopatías, también deben solicitarse tomografías de senos paranasales para evaluar compromiso sinusal. La interconsulta con otorrinolaringólogo se impone ante dudas diagnósticas o la sospecha de otras enfermedades asociadas, como la poliposis nasal.

Tomografía de tórax

La tomografía no es un estudio de rutina para el diagnóstico de pacientes con asma grave y debe ser solicitada cuando existan dudas acerca del diagnóstico o deba descartarse una lesión concomitante (por ejemplo, bronquiectasias)¹⁶.

Marcadores de inflamación

Los diferentes marcadores de inflamación aún no han sido implementados formalmente para definir asma grave. Sin embargo, aportan datos que son de utilidad para un correcto diagnóstico. Entre ellos se incluyen:

Fracción espirada de Óxido Nítrico (FeNO)

Evalúa indirectamente la magnitud de la inflamación eosinofílica de la vía aérea. Es muy útil en un paciente sin tratamiento con corticoides inhalados ya que, al igual que el esputo inducido, tiene un alto valor predictivo negativo. Una FeNO elevada orienta al diagnóstico de asma aunque no lo confirma. En niños bajo tratamiento con corticoides, una FeNO alta orienta hacia una mala adherencia al tratamiento, aun cuando se hayan prescrito dosis adecuadas de esteroides inhalados.

Esputo inducido

Este estudio evalúa directamente la inflamación de la vía aérea. Las muestras se obtienen luego de una nebulización con solución salina hipertónica. Se han descrito cuatro patrones inflamatorios: eosinofílico, neutrofílico, mixto o paucicelular según la cantidad de células observadas. En niños, especialmente en pre-escolares, la dificultad en la obtención del material y la falta de reproducibilidad del estudio limita su utilidad clínica, tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de pacientes con asma grave.

Aire espirado

El análisis del aire espirado evalúa biomarcadores que guardan correlación con la inflamación. Se ha descrito que el 8-isoprostano es elevado en niños con asma grave. Estos biomarcadores no han sido aún validados en este grupo etario.

Endoscopia respiratoria

Se sugiere efectuar una endoscopia cuando el diagnóstico de asma grave es dudoso o para descartar anomalías estructurales de la vía aérea.

Evaluación de la respuesta a corticoides

La evaluación de la respuesta a los corticoides permite confirmar el diagnóstico de asma grave y medir la capacidad de respuesta del paciente a este tratamiento. Se sugiere administrar 1 mg/kg/día de prednisolona (dosis máxima 60 mg/día) durante 2 semanas y evaluar antes y después la calidad de vida mediante cuestionarios validados (ACT, ACQ)^{17, 18}, la función pulmonar y los marcadores de la inflamación. Una respuesta completa a los corticoides es considerada si se observa mejoría en el cuestionario de calidad de vida, uso de broncodilatadores menos de tres veces por semana, normalización o aumento de más del 20% del VEF1 pre-broncodilatador y, si se pudo evaluar inflamación, celularidad en el esputo inducido y FeNO normales. La falta de respuesta en estos parámetros deberá considerarse respuesta negativa a los corticoides¹⁹.

DC: Comorbilidades

A diferencia de lo que ocurre en los adultos, existe poca evidencia disponible sobre el impacto que producen las comorbilidades en el asma de difícil control en edad pediátrica. Sin embargo, deben tenerse en cuenta cuando los síntomas respiratorios persisten a pesar de un tratamiento adecuado. Además siempre deben evaluarse la técnica de administración de la medicación y el cumplimiento del tratamiento de acuerdo a las indicaciones médicas²⁰.

Atopía

El riesgo de tener asma grave aumenta con los niveles altos de Inmunoglobulina E (IgE) y con la existencia de sensibilidades múltiples. Paralelamente, existen asma graves con IgE dentro de rangos normales y se necesitan más estudio para determinar con precisión los diversos factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de asma graves²¹.

Los casos de asma fatal se asocian frecuentemente con alergia severa a alimentos, principalmente maní,

pero también con la exposición a aeroalergenos como caspa de animales y hongos²². También existen evidencias que los altos niveles de alérgeno de gato, perro y ácaros del polvo doméstico podrían empeorar el asma aun en pacientes no sensibilizados^{23, 24}.

Con relación a la utilidad de la implementación de medidas de evitación de ácaros del polvo doméstico, hongos, mascotas hogareñas, la literatura es controversial²⁵⁻²⁸. Sin embargo, la exposición a pequeñas cantidades de alérgeno podría facilitar la aparición de resistencia a esteroides por un mecanismo dependiente de la interleukina (IL)2 e IL4²⁹. Por otro lado, la combinación de infección viral en pacientes con sensibilización a alérgenos y altos niveles de exposición son predictivos de la exacerbación del asma. Hay suficiente evidencia para recomendar medidas de evitación de aeroalergenos cuando sea posible en niños sensibilizados con asma grave³⁰.

Rinitis alérgica y rinosinusitis

La prevalencia de la rinitis alérgica en los niños con asma es mayor que en la población general, alcanzando en algunos estudios a cifras entre el 60 y el 80%. En los niños que sufren asma particularmente grave, esta prevalencia es muy manifiesta pues la gran mayoría de ellos también padece rinitis empeorando la evolución del asma³¹. A tal punto esto es así que los niños con ambas enfermedades tienen mayor utilización de recursos de salud, más visitas a emergencias y más internaciones con incremento de los costos³². La frecuente coexistencia de ambas condiciones se debe a que existen entre ellas similitudes anatómicas, fisiológicas e inmunopatológicas. El uso de corticoides intranasales en niños con rinitis alérgica demostró mejorar los síntomas como prurito nasal, estornudos, rinorrea y congestión. Es razonable concluir que el tratamiento de la rinitis concomitante con el asma mejore estos síntomas. Sin embargo, no hay suficiente evidencia para concluir que tratar la rinitis mejora el control del asma³³.

Alergia alimentaria

El asma y la alergia alimentaria son enfermedades que pueden coexistir. Sin embargo, el asma como única manifestación de alergia alimentaria es rara. La incidencia de reacciones respiratorias inducidas por alimentos se estimó entre el 2 y el 8% de los niños y los adultos con asma³⁴.

Se demostró que los pacientes con asma tienen reacciones contra alérgenos alimentarios más severas que los pacientes sin asma (33% versus 21%; $p < 0.0001$)³⁵, incluso reacciones fatales o casi fatales³⁶.

Obesidad

En los últimos años, la obesidad se ha convertido en un serio problema del área de la salud pública. Las posibles

causas de ello podrían ser una disminución de la actividad física, un incremento del estilo de vida sedentaria, el aumento en el tamaño de las porciones de los alimentos y el consumo de comidas hipercalóricas³⁷.

El efecto que produce la obesidad en el asma incluye una reducción en el volumen pulmonar y corriente que promueven un estrechamiento de la vía aérea, un bajo grado permanente de inflamación, cambios hormonales, dislipemias, reflujo gastroesofágico, apneas del sueño e hipertensión arterial.

Varios estudios muestran mayores tasas de asma en niños con sobrepeso que en aquellos que no lo tienen. El índice de masa corporal (IMC) elevado a la edad de 1 y 2 años se asoció con una mayor prevalencia de síntomas de asma a los 3 años (OR 1.40 (95%CI, 1.12-1.73); $p = 0.003$) y el IMC elevado a los 3-5 años se asoció significativamente con una mayor prevalencia de síntomas de asma a los 6 años (OR1.36 (95%CI, 1.03-1.79); $p = 0.03$)³⁸.

Reflujo gastroesofágico

La prevalencia de reflujo gastroesofágico (RGE) en niños no ha sido suficientemente estudiada. Una revisión sistemática de la prevalencia de RGE en niños con asma demostró rangos entre el 19.3% y el 65%³⁹.

A pesar de que el asma y el RGE en niños parecen estar asociados, aún no está bien establecida la relación causal. No se sabe ciertamente si el asma produce reflujo, si el reflujo produce asma o si no existe relación clínicamente relevante entre ellos.

Gustafsson demostró que ocurría disfunción esofágica más frecuentemente en pacientes asmáticos entre los 8 y los 19 años de edad que en los controles (60% versus 14%; $p: 0.01$), y encontró reflujo ácido en el 50% de estos adolescentes asmáticos^{40, 41}.

Disfunción de cuerdas vocales

Este síndrome se caracteriza por la aducción paradójica de las cuerdas vocales durante la inspiración. Se produce con mayor frecuencia en adolescentes y suele estar relacionado con trastornos emocionales y psicológicos⁴². Puede aparecer espontáneamente o asociado con el ejercicio. La prevalencia en niños es incierta y debería ser evaluada su comorbilidad en niños con asma grave.

Afecciones mentales

Se ha descrito que el 16.3% de los niños con asma tienen criterios de ansiedad o depresión según el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)-IV*, en los 12 meses previos a la evaluación comparado con 8.6% sin asma ($p < 0.01$). Estas afecciones pueden favorecer la sobreestimación o la subestimación de los síntomas y favorecer el mal control del asma. A los pacientes con

desórdenes psicológicos también se les hace difícil seguir las indicaciones médicas.

Se ha observado que las afecciones psicológicas son frecuentes en niños y adultos que posteriormente han muerto por asma^{43,44}.

ADC: estrategias terapéuticas

Es escaso el número de publicaciones con referencia al tratamiento del ADC en niños y adolescentes; por ende, gran parte de las sugerencias de manejo y tratamiento propuestas en la mayoría de los consensos para este grupo etario son el resultado de la extrapolación de estudios realizados en poblaciones de adultos.

Debido a las dificultades existentes para establecer criterios de diagnóstico de asma de difícil control en lactantes y preescolares, sumado al hecho que la prescripción de la mayoría de los fármacos sugeridos para el tratamiento del asma grave no están autorizados por autoridades como la FDA o el ANMAT para este grupo de edad, las estrategias terapéuticas sugeridas en este capítulo se referirán exclusivamente a niños mayores de 5 años de edad.

Se estima que en un importante porcentaje de casos inicialmente clasificados como ADC puede reclasificarse el grado de gravedad mediante una optimización diagnóstica y terapéutica logrando controlar la enfermedad con un tratamiento convencional de máxima intensidad con corticoides (CTC) inhalados a altas dosis, broncodilatadores de acción prolongada y/o antileucotrienos como se sugiere para el cuarto escalón de la clasificación del GINA⁴⁵ (Fig. 1) o nivel 4 o 5 del NAEPP⁴⁶.

Para optimizar el tratamiento se requiere confirmar la correcta prescripción de los agentes terapéuticos, el cumplimiento real de las medicaciones impartidas en el hogar incluyendo el control regular del funcionamiento de los dispositivos utilizados para la administración de la medicación inhalatoria así como la observación directa y periódica de la técnica aplicada por los familiares al niño o realizada directamente por el paciente. Múltiples estudios^{47,48} han mostrado que los errores de administración son causa muy frecuente de falla terapéutica sobrevalorando la gravedad de la enfermedad. Una reciente publicación enfatiza realizar visitas domiciliarias para evaluar *in situ* pautas de cumplimiento, funcionamiento familiar y de control ambiental⁴⁹.

En este grupo de pacientes, la interrupción brusca y total de la medicación del verano es otro de los motivos que generan falta de control de la enfermedad, que se traduce en exacerbaciones potencialmente graves.

Hay acuerdo en que es necesario, previo a la utilización de terapéuticas costosas o alternativas, re-evaluar meticulosamente el diagnóstico, las comorbilidades y la calidad de los tratamientos previamente impartidos.

Sabiendo que el asma no controlada puede generar riesgo de exacerbaciones graves o muerte, y que pueden existir morbilidad crónica, afección del crecimiento, limitación de la función pulmonar y reacciones adversas a la medicación, es imperioso identificar estos pacientes para implementar un adecuado tratamiento y estricto seguimiento.

En el “asma grave resistente al tratamiento”, cuando persisten la gravedad y las dificultades para lograr el control a pesar del uso de las más altas dosis de medicamentos disponibles, incluyendo el uso diario de esteroides orales, o que solo puede controlarse con el máximo nivel de terapia para el asma con un riesgo inaceptable de existencia de efectos adversos, se considerará la necesidad de definir con claridad el fenotipo y evaluar otras alternativas farmacológicas que se describirán posteriormente. De lo arriba expuesto surge que la primera necesidad antes de formular recomendaciones terapéuticas es cerciorarse que el paciente pertenezca al último grupo.

En la Tabla 2 se define cómo realizar la evaluación de la respuesta a los corticoides y se resume en función de cada parámetro o campo (clínico, funcional e inflamatorio) el tipo o nivel de respuesta requerida para determinar si el paciente responde o no a la medicación esteroidea. Si se normalizan los cuatro parámetros, se lo clasificará como “respondedor”, si mejoran solo 1 o 2 campos será un “respondedor parcial” y si no se logra respuesta alguna en ninguno de los 4 campos, “no respondedor”.

Una vez agotadas todas las instancias para maximizar la eficacia de la terapéutica, tratadas las co-morbilidades, evaluado e intervenido sobre factores alérgicos, psicosociales y ambientales con erradicación del tabaquismo activo o pasivo y verificada la correcta administración y cumplimiento de las indicaciones médicas, se podrá considerar el diagnóstico de ACD y se plantea el desafío de definir otras alternativas farmacológicas.

Para este grupo se han postulado una serie de intervenciones farmacológicas alternativas cuya eficacia y evidencias resumimos en la Tabla 3.

Recientemente fue incluido en las pautas de tratamiento de GINA para pacientes con asma grave en el 5° escalón, como estrategia de manejo, la adición de glucocorticoides orales o de omalizumab. Es sabido que si bien la indicación de los corticoides orales puede ser efectiva, se asocia a graves efectos indeseables. La adición de omalizumab es la única intervención terapéutica que ha demostrado mejorar el control del asma alérgico grave que no respondió a un tratamiento combinado con corticoides inhalatorios a dosis elevadas, previo a la utilización de corticoides sistémicos o corticoides orales combinado con otros controladores.

La última versión del *National Asthma Education and Prevention Program* (NAEPP) plantea una estrategia diferente. Divide el abordaje del tratamiento en seis niveles y recomienda omalizumab como terapia adicional

TABLA 2.– Cómo evaluar la respuesta a los esteroides en asma grave

Parámetros o Campos	Requerimiento
Respuesta de síntomas positiva	Asma Control Test (ACT) mejoran al menos 5 puntos
Respuesta en la función pulmonar	El VEF1 se normaliza o aumenta al menos 15% y no hay reversibilidad adicional
Modificaciones en la eosinofilia del esputo	La cuenta de eosinófilos se normaliza (disminuye a menos de 2,5%)
Respuesta a nivel del óxido nítrico exhalado (FeNO)	El FeNO se normaliza (disminuye a menos de 25 ppb.)
Ausencia de respuesta	No mejoran ninguno de los parámetros citados
Respuesta parcial	Mejoran 1 o 2 parámetros
Respuesta completa	Todos los parámetros se normalizan

FeNO (Fractional exhaled nitric oxide): *Fracción espiratoria de óxido nítrico.*

TABLA 3.– Fármacos utilizados para el manejo terapéutico del ADC y sus evidencias

Fármacos	Evidencias
Antibióticos macrólidos	No hay estudios en niños , datos en adultos con asma neutrofílica, buen perfil de seguridad
Ciclosporina A	Poco eficaz en adulto, solo series de pocos casos en niños que sugieren algún beneficio, requiere monitoreo cuidadoso y frecuente
Metroxate	Series de pocos casos en niños que sugieren alguna eficacia, requiere monitoreo cuidadoso y frecuente
Inmunoglobulina intravenosa	Series de pocos casos en adultos y niños con resultados modestos
Auranofin	Resultados con eficacia limitada en adultos, nunca usada en niños
Omalizumab	Evidencias de seguridad y eficacia en estudios con asma grave en niños y adultos
Otros anticuerpos monoclonales: anti IL5, Anti IL9, Anti TNF, etc	Eficacia variable en adultos, no hay estudios en niños. No disponible para el uso fuera de protocolos de investigación
Tiotropium	Datos promisorios en adultos, estudios en curso en niños.

en el nivel 5 en pacientes con asma alérgica grave no controlada causada por alérgenos perennes. El programa indica corticoides orales, como terapia adicional, recién en el nivel 6.

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal anti-IgE compuesto en un 95% por un soporte de IgG1 humana, se une a la IgE libre circulante evitando que ésta se una a los receptores de alta afinidad en los mastocitos, con lo cual previene su degranulación.

Se logra la disminución de las concentraciones de IgE de 90 a 99%. Asimismo, este fármaco disminuye la expresión de los receptores de IgE (FcεRI) en mastocitos y basófilos⁵⁰.

Los mecanismos de acción para la producción de estos efectos clínicos son los siguientes: Reducción de los siguientes factores, la IgE circulante, la densidad de receptores de IgE (FcεRI), la activación de mastocitos

y basófilos, reducción de la presentación de antígenos facilitada por IgE por las células dendríticas, de los mediadores pro-inflamatorios y de moléculas de adhesión como ICAM-1 y de la síntesis de IgE hacia niveles no atópicos⁵¹⁻⁵⁵.

La mayoría de los estudios clínicos^{56, 57} se llevaron a cabo en pacientes con asma grave parcialmente controlada a pesar de un tratamiento preventivo basado en altas dosis de corticoides inhalados asociados o no a otros controladores (LABAS, antileucotrienos) agregándoseles, en forma aleatorizada y doble ciego, omalizumab o placebo

La eficacia clínica del omalizumab se demostró sobre la base de variables como reducción del número de exacerbaciones, hospitalizaciones y visitas no programadas, disminución en el uso de medicamentos de rescate y requerimiento de los corticoides orales y en el progresivo descenso de las dosis de corticoides inhalados necesarias

para lograr mantener un adecuado control de la enfermedad. En los adultos, aproximadamente el 77% de los pacientes que recibieron omalizumab logró disminuir el consumo de los corticosteroides inhalados en al menos un 50%, mientras que el 41% prescindió de ellos por completo. Esta reducción es estadísticamente significativa en comparación con los que recibieron placebo^{58, 59}. El impacto en la función pulmonar es variable, algunos estudios en adultos han demostrado cierta mejoría comparados con el grupo de control.

En pacientes con historia reciente de hospitalizaciones, ingresos en unidades de terapia intensiva o asistencia respiratoria mecánica, el omalizumab aportó una mejoría significativa en la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones, pruebas de función pulmonar y calidad de vida⁶⁰.

Otro cambio consistentemente favorable es el cuantificado en cuestionarios de calidad de vida tanto para el asma como para la rinitis^{56, 61}.

En el estudio SOLAR⁶² se demostró que el tratamiento con omalizumab contribuyó significativamente a la mejoría clínica tanto de los síntomas del asma como de la rinitis alérgica.

Las únicas evidencias de intervención farmacológica en asma grave en gran número de niños y adolescentes se han llevado a cabo con omalizumab como tratamiento adicional a esteroides inhalados solos o asociados a otros controladores⁶³⁻⁶⁵, corroborando su eficacia y seguridad. Al igual que los estudios en adultos se registró en este grupo etario una disminución significativa del número de hospitalizaciones, exacerbaciones, visitas a la sala de emergencias y consultas no programadas, dosis de esteroides inhalatorios y mejor calidad de vida^{63, 66, 67}. Una reciente publicación⁶⁸ analiza la eficacia y seguridad del omalizumab aplicado por vía subcutánea *versus* placebo en participantes de 8 estudios clínicos que incluyen 3,429 niños y adultos con asma tratados con CTC inhalados. La frecuencia de eventos adversos serios fue similar para ambos grupos (3.8% para omalizumab vs. 5.3% para placebo).

Existen por su aplicación raros casos de anafilaxia observados, que sería causada por sensibilización. De

todos modos se recomienda mantener a los pacientes bajo supervisión por un período de al menos 2 horas y que reciban instrucción sobre el uso de epinefrina para manejo de la anafilaxia.

Los criterios para seleccionar adecuadamente a los candidatos a recibir esta medicación se describen en la Tabla 4. Se debe tener en cuenta que se trata de una terapéutica de adición para mejorar el control del asma en niños mayores de 6 años de edad.

Omalizumab se administra por vía subcutánea; la dosis depende de las concentraciones de IgE total dosificada previo al inicio del tratamiento y del peso del paciente.

Desde noviembre del 2009 el ANMAT aprobó el uso del omalizumab para el tratamiento del asma alérgica moderada o grave en pacientes adultos y niños (de 6 años en adelante) cuyos síntomas no sean adecuadamente controlados con corticoides inhalados. Una dificultad en la aplicación de las guías para el manejo del asma en la práctica clínica es la disponibilidad y acceso a la medicación, especialmente en países en vías de desarrollo. Estudios de costo eficiencia^{69, 70} han demostrado que los costos generados por hospitalizaciones frecuentes, visitas a emergencia y ausentismo laboral se reducen sensiblemente mediante las estrategias farmacológicas y no farmacológicas que logren el control de la enfermedad. La participación de los Ministerios de Salud Pública y Seguridad Social resulta imprescindible para resolver esta situación.

En conclusión, el asma es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en los niños. Dada su elevada prevalencia y su alta morbilidad, resulta de fundamental importancia implementar en su manejo todas las evidencias actuales con relación a su diagnóstico, la utilización de estudios complementarios, las herramientas para evaluar el control y el abordaje del tratamiento escalonado, incluyendo todas las alternativas terapéuticas disponibles.

Agradecimientos: A la Dra. Marina Romano por la colaboración en la redacción del manuscrito.

Conflictos de interés: Se contó con un subsidio de investigación otorgado por el Laboratorio Novartis Argentina para la elaboración del presente trabajo de revisión.

TABLA 4.– Criterios para la indicación de omalizumab

Criterios
<ul style="list-style-type: none"> • Asma alérgica grave persistente mediada por IgE • Test cutáneos positivos o IgE específica positiva en test <i>in vitro</i> para aeroalergenos perennes • Síntomas frecuentes durante el día o la noche que ocasionan despertares nocturnos • Múltiples y documentadas exacerbaciones graves de asma pese al uso diario de altas dosis de esteroides inhalatorios y broncodilatadores de acción larga

Bibliografía

1. Sívori ML, Sáenz CB, Riva Posse C. Mortalidad por asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica en Argentina en el período 1980-1998. *Medicina (B Aires)* 2001; 61: 513-21.
2. Lang A, Carlsen KH, Haaland G, et al. Severe asthma in childhood: assessed in 10 year olds in a birth cohort study. *Allergy* 2008; 63: 1054-60.
3. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2007; 62: 758-66.
4. Neffen H, Fritscher C, Schacht FC, et al. Asthma control in Latin America: the Asthma Insights and Reality in Latin America (AIRLA) survey. *Rev Panam Salud Publica* 2005; 17: 191-7.
5. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 926-38.
6. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008; 32: 1096-110.
7. Marcone DN, Ricarte C, Videla C, et al. Rinovirus. Frecuencia en niños con infección respiratoria aguda, no internados. *Medicina (B Aires)* 2012; 72: 28-32.
8. Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J* 2008; 32: 545-54.
9. Barton CA, McKenzie DP, Walters EH, Abramson MJ. Interactions between psychosocial problems and management of asthma: who is at risk of dying? *J Asthma* 2005; 42: 249-56.
10. Fleming L, Wilson N, Regamey N, Bush A. Are inflammatory phenotypes in children with severe asthma stable? *Eur Respir J* 2007; 30: 483S.
11. Mauad T, Poon AH, Hamid Q. Pathology, inflammation and cytokines of severe asthma. *Eur Respir Mon* 2011; 51: 97-106.
12. Navarro Merino M, Andrés Martín A, Asensio de la Cruz O, García García ML, Liñán Cortes S, Villa Asensi JR. Guía de diagnóstico y tratamiento del asma de difícil control en niños. *An Pediatr (Barc)* 2009; 71: 548-67.
13. Bush A, Frey U and Teague W. Difficult-to-Treat Severe Asthma Edited by K.F. Chung, E.H. Bel, and S.E. Wenzel. *European Respiratory Society Monograph*. 2011; 51: 59-81. En: <http://erm.ersjournals.com/content/ermtda/1/SEC8.abstract>; consultado el 15/7/2012.
14. Konradsen JR, Nordlund B, Lidegran M, et al. Problematic severe asthma: a proposed approach to identifying children who are severely resistant to therapy. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 9-18.
15. Lodrup Carlsen KC, Hedlin G, Bush A, et al. Assessment of problematic severe asthma in children. *Eur Respir J* 2011; 37: 432-40.
16. Saglani S, Papaioannou G, Khoo L, et al. Can HRCT be used as a marker of airway remodelling in children with difficult asthma? *Respir Res* 2006; 7: 46.
17. Liu AH, Zeiger R, Sorkness C, et al. Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 817-25.
18. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999; 14: 902-7.
19. Bossley CJ, Saglani S, Kavanagh C, et al. Corticosteroid responsiveness and clinical characteristics in childhood difficult asthma. *Eur Respir J* 2009; 34: 1052-9.
20. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, British Guideline on the Management of Asthma. *Thorax* 2008; 63: Suppl. 4, iv1-iv121.
21. Roncoroni AJ. Relación entre asma, atopía, IgE e hiperreactividad bronquial. *Medicina (B Aires)* 1998; 58: 243-6.
22. Denning DW, O'Driscoll BR, Hogaboam CM, Bowyer P, Niven RM. The link between fungi and severe asthma: a summary of the evidence. *Eur Respir J* 2006; 27: 615-26.
23. Langley SJ, Goldthorpe S, Craven M, Woodcock A, Custovic A. Relationship between exposure to domestic allergens and bronchial hyperresponsiveness in non-sensitised, atopic asthmatic subjects. *Thorax* 2005; 60: 17-21.
24. Chinn S, Heinrich J, Anto JM, et al. Bronchial responsiveness in atopic adults increases with exposure to cat allergen. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 20-6.
25. Bush RK. Indoor allergens, environmental avoidance, and allergic respiratory disease. *Allergy Asthma Proc* 2008; 29: 575-9.
26. Gotzsche PC, Johansen HK. House dust mite control measures for asthma: systematic review. *Allergy* 2008; 63: 646-59.
27. de Vries MP, van den Bemt L, Aretz K, et al. House dust mite allergen avoidance and self-management in allergic patients with asthma: randomised controlled trial. *Br J Gen Pract* 2007; 57: 184-90.
28. van den Bemt L, de Vries MP, Cloosterman S, et al. Influence of house dust mite impermeable covers on health-related quality of life of adult patients with asthma: results of a randomized clinical trial. *J Asthma* 2007; 44: 843-8.
29. McKinley L, Alcorn JF, Peterson A, et al. TH17 cells mediate steroid-resistant airway inflammation and airway hyperresponsiveness in mice. *J Immunol* 2008; 181: 4089-97.
30. De Boeck K, Moens M, Van Der Aa N, Meersman A, Schuddinck L, Proesmans M. 'Difficult asthma': can symptoms be controlled in a structured environment? *Pediatr Pulmonol* 2009; 44: 743-8.
31. Hamouda S, Karila C, Connault T, Scheinmann P, de Blic J. Allergic rhinitis in children with asthma: a questionnaire-based study. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 761-6.
32. Kang HY, Park CS, Bang HR, Sazonov V, Kim CJ. Effect of allergic rhinitis on the use and cost of health services by children with asthma. *Yonsei Med J* 2008; 49: 521-9.
33. Taramarcas P, Gibson PG. Intranasal corticosteroids for asthma control in people with coexisting asthma and rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4: CD003570.
34. James JM. Respiratory manifestations of food allergy. *Pediatrics* 2003; 111: 1625-30.
35. Sicherer SH, Furlong TJ, Munoz-Furlong A, Burks AW, Sampson HA. A voluntary registry for peanut and tree nut allergy: characteristics of the first 5149 registrants. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 128-32.
36. de Groot EP, Duiverman EJ, Brand PL. Comorbidities of asthma during childhood: possibly important, yet poorly studied. *Eur Respir J* 2010; 36: 671-8.
37. Kopel SJ, Klein RB. Childhood asthma and obesity. *Med Health R I* 2008; 91: 161-4.
38. Scholtens S, Wijga AH, Seidell JC, et al. Overweight and changes in weight status during childhood in relation to asthma symptoms at 8 years of age. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123:1312-8 e2.
39. Tolia V, Vandenplas Y. Systematic review: the extra-oesophageal symptoms of gastro-oesophageal reflux disease in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 258-72.
40. Gustafsson PM, Kjellman NI, Tibbling L. Oesophageal

- function and symptoms in moderate and severe asthma. *Acta Paediatr Scand* 1986; 75: 729-36.
41. Gustafsson PM, Kjellman NI, Tibbling L. Bronchial asthma and acid reflux into the distal and proximal oesophagus. *Arch Dis Child* 1990; 65: 1255-8.
 42. Kenn K, Balkissoon R. Vocal cord dysfunction: what do we know? *Eur Respir J* 2011; 37: 194-200.
 43. Strunk RC, Mrazek DA, Fuhrmann GS, LaBrecque JF. Physiologic and psychological characteristics associated with deaths due to asthma in childhood. A case-controlled study. *JAMA* 1985; 254: 1193-8.
 44. Bergstrom SE, Boman G, Eriksson L, et al. Asthma mortality among Swedish children and young adults, a 10-year study. *Respir Med* 2008; 102: 1335-41.
 45. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2009. Gig Harbor WA. Medical Communications Resources, Inc., 2009.
 46. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma - Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:S94-S138.
 47. Giraud V, Roche N. Misuse of corticosteroid metered-dose inhaler is associated with decreased asthma stability. *Eur Respir J* 2002; 19: 246-51.
 48. Thompson J, Irvine T, Grathwohl K, Roth B. Misuse of metered-dose inhalers in hospitalized patients. *Chest* 1994; 105: 715-7.
 49. Bracken M, Fleming L, Hall P, et al. The importance of nurse-led home visits in the assessment of children with problematic asthma. *Arch Dis Child* 2009; 94: 780-4.
 50. Holgate ST, Djukanovic R, Casale T, Bousquet J. Anti-immunoglobulin E treatment with omalizumab in allergic diseases: an update on anti-inflammatory activity and clinical efficacy. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 408-16.
 51. Chand HS, Schuyler M, Joste N, et al. Anti-IgE therapy results in decreased myeloid dendritic cells in asthmatic airways. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1157-8 e5.
 52. Oliver JM, Tarleton CA, Gilmartin L, et al. Reduced FcepsilonRI-mediated release of asthma-promoting cytokines and chemokines from human basophils during omalizumab therapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 151: 275-84.
 53. Kraft S, Kinet JP. New developments in FcepsilonRI regulation, function and inhibition. *Nat Rev Immunol* 2007; 7: 365-78.
 54. Gould HJ, Sutton BJ. IgE in allergy and asthma today. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 205-17.
 55. Schroeder JT, Bieneman AP, Chichester KL, et al. Decreases in human dendritic cell-dependent T(H)2-like responses after acute in vivo IgE neutralization. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 896-901 e6.
 56. Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005; 60: 309-16.
 57. Holgate ST, Chuchalin AG, Hebert J, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 632-8.
 58. Walker S, Monteil M, Phelan K, et al. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; Apr 19. (2): CD003559.
 59. 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.
 60. Holgate S, Bousquet J, Wenzel S, Fox H, Liu J, Castellsague J. Efficacy of omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, in patients with allergic asthma at high risk of serious asthma-related morbidity and mortality. *Curr Med Res Opin* 2001; 17: 233-40.
 61. 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: S8.
 62. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy* 2004; 59: 709-17.
 63. Milgrom H, Berger W; Nayak A, et al. Treatment of Childhood Asthma With Anti Immunoglobulin E Antibody (Omalizumab) *Pediatrics* 2001; 108:2: e36-46.
 64. Lanier B, Bridges T, Kulus M, Taylor AF, Berhane I, Vidaurre CF. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 1210-6.
 65. Kulus M, Hebert J, Garcia E, Fowler Taylor A, Fernandez Vidaurre C, Blogg M. Omalizumab in children with inadequately controlled severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 1285-93.
 66. Fried AJ, Oettgen HC. Anti-IgE in the treatment of allergic disorders in pediatrics. *Curr Opin Pediatr* 2010; 22: 758-64.
 67. Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, Ayre G, Blogg M, Fox H. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy* 2004; 59: 701-8.
 68. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest* 2011; 139: 28-35.
 69. Sullivan SD, Weiss KB, Lynn H, et al. The cost-effectiveness of an inner-city asthma intervention for children. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 576-81.
 70. Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC, editors. Cost-effectiveness in health and medicine. New York: Oxford University Press, 1996.

Todo lo que existe en el universo es fruto del azar y de la necesidad.

Demócrito (ca.460 a.C.- ca.370 a.C.)