

Abordaje integral del paciente con asma por alergia al polen del olivo

Manuel Alcántara Villar (Coord.)





CAPÍTULO 11

Fármacos disponibles para el tratamiento del asma

Gerardo Pérez Chica

Servicio de Neumología.
Complejo Hospitalario de Jaén

1. Introducción

Los dos aspectos más determinantes para el tratamiento del asma son la terapia farmacológica y el control ambiental. Desde la publicación en el año 2006 de la edición de la iniciativa global para el asma (GINA)⁽¹⁾, se produjo un cambio de concepto en el manejo de la enfermedad, hasta ese momento sólo había que determinar el nivel de gravedad del paciente utilizando datos clínicos y de función pulmonar para ajustar el tratamiento, a partir de ahí debe ajustarse en base al grado de control de la enfermedad. La vía inhalatoria es la de elección para el tratamiento del asma y los medicamentos para tratar esta patología pueden ser clasificados en 2 grupos: fármacos de control o preventivos y fármacos de alivio o rescate. El tratamiento controlador de elección en el asma son los corticoides inhalados^(2,3,4).

En el presente capítulo vamos a revisar que opciones terapéuticas existen actualmente para el manejo de la enfermedad, así como, las estrategias de control del asma empleadas hasta la fecha.

2. Medicación controladora en el asma

2.1. Glucocorticoides inhalados

Actualmente, utilizados solos o en combinación con otros fármacos representan la base fundamental del tratamiento antiinflamatorio en cualquiera de los niveles de afectación de la enfermedad. Los glucocorticoides inhalados (GCI) actúan regulando los genes que controlan la síntesis de sustancias que intervienen en las reacciones alérgicas e inflamatorias. Fueron utilizados por primera vez en el tratamiento del asma bronquial en el año 1950 empleándose cortisona en aerosol. Posteriormente en 1951 se utilizó acetato de cortisona nebulizada y en 1955 se utilizó hidrocortisona inhalada, estos son considerados los primeros intentos de utilización de la vía inhalatoria en el asma. Con el paso del tiempo se incorporaron otros compuestos, siendo el dipropionato de beclometasona (DPB), desarrollado en la década de los setenta, el primer corticoide inhalado. Posteriormente se incorporaron otros con mayor actividad antiinflamatoria y con mejor biodisponibilidad (budesonida, fluticasona, beclometasona con formulación extrafina, ciclesonida y mometasona)⁽⁵⁾, siendo en la actualidad la primera línea de elección para el manejo del asma. En la Tabla 1 se exponen los principios activos utilizados en nuestro país y su nivel de dosis para cada uno de ellos. En general, su curva dosis-respuesta, especialmente a dosis altas, suele tender a aplanarse, por lo que la mayoría de los beneficios terapéuticos se logra a dosis relativamente bajas. Los efectos secundarios más frecuentes, a las dosis correctamente indicadas suelen ser locales: candidiasis

orofaríngea y disfonía; siendo escasa la repercusión sistémica de los mismos (debido a la absorción a través de la mucosa pulmonar y el tracto gastrointestinal). Dichos efectos pueden estar relacionados con la susceptibilidad individual, el tipo de GCI, la dosis, forma de administración, biodisponibilidad sistémica y local⁽³⁾.

En los casos en la que no se consigue controlar la enfermedad y persiste la sintomatología clínica de asma, suele preferirse la combinación con beta agonistas de acción prolongada con los esteroides inhalados, que el incremento sostenido de las dosis de GCI⁽²⁾.

Tabla 1. Dosis equipotentes de los glucocorticoides inhalados en el adulto

Fármaco	Dosis baja (µg)	Dosis media (µg)	Dosis alta(µg)
Beclometasona dipropionato	200-500	>500-1000	>1000-2000
Beclometasona HFA	100-200	>200-400	>400-800
Budesonida	200-400	>400-800	>800-1600
Fluticasona	100-250	>250-500	>500-1000
Ciclesonida	80-160	>160-320	>320-1280
Mometasona furoato	200-400	>400-800	>800-1200

Datos expresados en µg/día

Fuente: Modificado de Guía Española para el manejo del Asma -Gema 2009-³

2.2. Agonistas Beta-2 inhalados de acción prolongada (LABA)

Los β-agonistas de acción prolongada inhalados, salmeterol, formoterol e indacaterol provocan relajación del músculo liso de la vía aérea, mejoran el aclaramiento mucociliar, disminuyen la permeabilidad vascular y modulan la liberación de mediadores por parte de los basófilos. Son potentes broncodilatadores (con un efecto broncodilatador similar a la de los β -agonistas de acción corta), con un efecto mantenido, al menos, durante 12 horas, siendo el inicio de la acción del salmeterol más tardío que el que se produce cuándo se emplea formoterol (Tabla 2) (3). Debido a su alto grado de especificidad a los receptores adrenérgicos β-2, tienen pocos efectos secundarios, siendo estos generalmente de carácter leve: temblor, nerviosismo, palpitaciones, taquicardia y prolongación del espacio QT.

El hecho de que la acción prolongada β-agonistas pueden proporcionar una mejoría sostenida de la función pulmonar puede tentar para utilizarlos como un medicamento de control a largo plazo sin el uso concomitante de un corticoide inhalado. Sin embargo, no deben emplearse nunca como monoterapia, ya que se han asociado

a un aumento del riesgo de muertes por asma y siempre deben utilizarse asociados a GCI^(6,7).

Tabla 2. Características de los agonistas Beta-2 inhalados

Fármaco	Cantidad por Inhalación (µg)		Tiempo del efecto (minutos)		
	Inhalador presurizado	Polvo seco	Inicio	Máximo	Duración
Acción corta					
Salbutamol	100	100	3-5	60-90	180-360
Terbutalina	--	500	3-5	60-90	180-360
Acción Larga					
Formeterol	12	4,5-9-12	3-5	60-90	660-720
Salmeterol	25	50	20-45	120-240	660-720

Fuente: Guía Española para el manejo del Asma -Gema 2009-³

2.3. Combinaciones de beta-2 prolongados más glucocorticoide inhalado

La terapia de combinación entre un GCI y un beta-2 agonista de acción prolongada ha asegurado una mayor optimización del tratamiento contribuyendo a una mayor adherencia al mismo, siendo al menos, tan efectiva como dar cada uno de los fármacos por separado, demostrando ser eficaces en la reducción de síntomas, mejorando la función pulmonar, lo que reduce el riesgo de exacerbaciones, y minimizando la dosis necesaria de corticoides inhalados. Su principal desventaja es el ajuste de la dosis de corticoide en el caso de necesitar incrementar el mismo (como por ejemplo sucede en las exacerbaciones de la enfermedad)(8). En la actualidad disponemos de combinaciones con beclometasona extrafina-formoterol, budesonida-formoterol y fluticasona-salmeterol en diferentes dispositivos y dosis de inhalación(2). Próximamente dispondremos de una nueva asociación: furoato de fluticasona-vilanterol. Esta nueva combinación tiene la particularidad que será la primera asociación de un GCI-LABA que se pueda administrar en una sola dosis al día en un dispositivo de polvo seco(2,8,9).

2.4. Antagonistas de los receptores de cistenil-leucotrienos

Actualmente disponemos de dos antagonistas de los receptores de cistenil-leucotrienos o antileucotrienos (ALT), administrados vía oral: montelukast y zafirlukast. Su mecanismo de acción consiste en un bloqueo del receptor de los cistenil-leucotrienos, provocando tras ello un efecto broncodilatador y antiinflamatorio. Los ALT están incluidos en el tratamiento escalonado del asma, desde el escalón inicial,

como alternativa terapéutica al GCI y en los restantes como opción terapéutica a añadir, con el objetivo de reducir el GCI. Los ALT son fármacos generalmente seguros y bien tolerados. La posible aparición de un Síndrome de Churg Strauss tras la administración de montelukast es aún controvertida(11-13).

2.5. Metilxantinas

Son fármacos que actúan como relajantes de la musculatura lisa bronquial, con un ligero efecto antiinflamatorio y broncodilatador a dosis bajas. En nuestro medio, son fármacos de segunda línea en el tratamiento sintomático y profiláctico del asma, estando indicado siempre como fármaco añadido al resto de tratamientos por su estrecho margen terapéutico y perfil de seguridad y tolerancia(14). Los efectos adversos son dependientes de las concentraciones sanguíneas siendo los más frecuentemente descritos: náuseas, nerviosismo, cefalea, vómitos, taquicardia, arritmias, insomnio, irritabilidad y convulsiones.

2.6. Anticuerpos monoclonales anti-IgE: Omalizumab

Constituyen una opción terapéutica en pacientes con asma grave mediado por IgE, reduciendo las exacerbaciones y las hospitalizaciones y mejora los valores de los parámetros de función pulmonar y la calidad de vida. La dosis de omalizumab se calcula en función del peso del paciente y de la concentración de IgE en suero. Los efectos secundarios de este tratamiento, en general son infrecuentes y principalmente locales(2,9,11,15).

2.7. Glucocorticoides sistémicos

El papel de los corticoides sistémicos como medicación en fase estable debe de ser de uso muy restringido debido al riesgo de aparición de graves efectos secundarios, por lo que se aconseja utilizar la dosis mínima durante el menor tiempo posible, quedando su uso indicado una vez agotadas todas las líneas terapéuticas existentes⁽¹⁶⁾.

2.8. Anticolinérgicos de acción prolongada (LAMA)

Con la evidencia disponible en la actualidad, el bromuro de tiotropio, es el LAMA que muy probablemente ocupará un lugar en los escalones más altos del tratamiento recomendado en las Guías de Práctica Clínica, como fármaco a añadir a GCI y antileucotrienos. Tiotropio mejora la función pulmonar y los síntomas en los pacientes con asma de moderada a grave no controlados con la dosis alta de moderada a GCI con o sin LABA. En pacientes que toman dosis altas de corticoesteroides inhalados y LABA, la adición de bromuro de tiotropio proporciona mejoras en el FEV 1,^(17,18). No disponemos de estudios de tiotropio en niños con asma.

3. Medicación de rescate en el asma

3.1. Agonistas beta-2 de acción rápida

El salbutamol y la terbutalina son agonistas específicos de los receptores beta 2 que provocan relajación de la musculatura lisa bronquial y por lo tanto, broncodilatación. Están indicados en revertir la broncoconstricción episódica, para yugular las exacerbaciones y para la prevención de síntomas desencadenados por el esfuerzo. En cuanto a las dosis se recomienda que sea a demanda, es decir, según la necesidad del paciente. Un aumento de sus necesidades puede indicar inicio de pérdida del control de la enfermedad(2,3). Por su especificidad sobre los receptores beta 2 bronquiales y la administración por vía inhalatoria, suelen ser bien tolerados, siempre que no se rebasen las dosis recomendadas. Los efectos adversos más frecuentes son el temblor, las palpitaciones y la taquicardia refleja, por vasodilatación arterial.

3.2. Anticolinérgicos de acción corta

El bromuro de ipratropio es un medicamento anticolinérgico que se administra por vía inhalatoria, tiene acción broncodilatadora leve con un inicio de acción lento y de corta duración. Su principal indicación es en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Es útil también como alternativa o apoyo en la terapéutica del asma bronquial aguda, combinado con agonista beta 2 adrenérgicos, porque se produce una acción sinérgica entre ambos⁽¹⁹⁾. No ha quedado establecido su papel como medicación de control de la enfermedad. Sus efectos adversos son escasos pues la absorción es muy pobre, lo más frecuente es sequedad y mal sabor de la boca.

4. Tratamiento escalonado

El asma bronquial históricamente se ha clasificado habitualmente en función de la gravedad, aunque esta característica es difícil de valorar, ya que esta es una propiedad intrínseca de la enfermedad que refleja la intensidad de las anomalías fisiopatológicas. Siempre que el paciente no haya iniciado tratamiento, debe de evaluarse la indicación del mismo en base a la gravedad de su situación clínica. Tradicionalmente se divide en cuatro categorías: intermitente, persistente leve, persistente moderada y persistente grave (Tabla 3), y no es una característica del asma necesariamente constante, por lo que es preciso reevaluarla periódicamente, ya que esto nos va a permitir colocar a cada paciente en un escalón de gravedad determinado, empleando el más grave del que cumpla al menos un criterio. Cada escalón lleva aparejado un grupo terapéutico, que es con el que debemos de comenzar a tratar de manera inicial, el cuál deberá ser modificado en función del

grado de control que con él se obtenga. La clasificación del asma en función a su grado de control queda recogida en la Tabla 4 ^(2,3)

Tabla 3. Clasificación del asma en función de la gravedad

	Intermitente	Persistente leve	Presistente moderada	Persistente grave
Síntomas diurnos	No (2 días o menos a la semana)	Más de dos días a la semana	Síntomas a diario	Síntomas continuos (varias veces al día)
Medicación de alivio (agonista β_2 adrenérgico de acción corta)	No (2 días o menos/semana)	Más de dos días a la semana pero no a diario	Todos los días	Varias veces al día
Síntomas nocturnos	No más de dos veces al mes	Más de dos veces al mes	Más de una vez a la semana	Frecuentes
Limitación de la actividad	Ninguna	Algo	Bastante	Mucha
Función pulmonar (FEV_1 O PEF) % teórico	> 80%	> 80%	> 60% - < 80%	≤ 60%
Exacerbaciones	Ninguna	Una o ninguna al año	Dos o más al año	Dos o más al año

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; *PEF*: flujo espiratorio máximo
Fuente: Guía Española para el manejo del Asma -Gema 2009-3

Tabla 4. Clasificación del control del asma en adultos

	BIEN controlada (todos los siguientes)	PARCIALMENTE controlada (cualquier medida en cualquier semana)	MAL controlada
Síntomas diurnos	Ninguno o ≤ 2 días a la semana	> 2 días a la semana	Si ≥ 3 características de asma parcialmente controlada
Limitación de actividades	Ninguna	Cualquiera	
Síntomas nocturnos/ despertares	Ninguno	Cualquiera	
Necesidad medicación de alivio (rescate) (agonista β_2 adrenérgico de acción corta)	Ninguna o ≤ 2 días a la semana	> 2 días a la semana	
Función pulmonar			
- FEV ₁	$> 80\%$ del valor teórico	$< 80\%$ del valor teórico	
- PEF	$> 80\%$ del mejor valor personal	$< 80\%$ del mejor valor personal	
Cuestionarios validados de síntomas			
- ACT	≥ 20	16-19	≤ 15
- ACQ	$\leq 0,75$	$\geq 1,5$	no aplicable
Exacerbaciones	Ninguna	≥ 1 /año	≥ 1 en cualquier semana

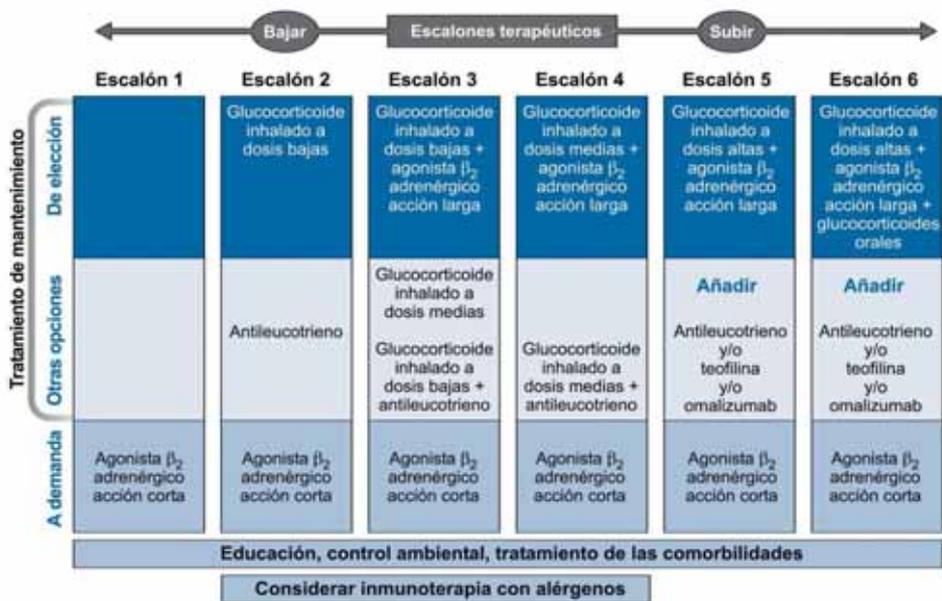
FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo;

ACT: test de control del asma; ACQ cuestionario de control del asma

Fuente: Guía Española para el manejo del Asma -Gema 2009-3

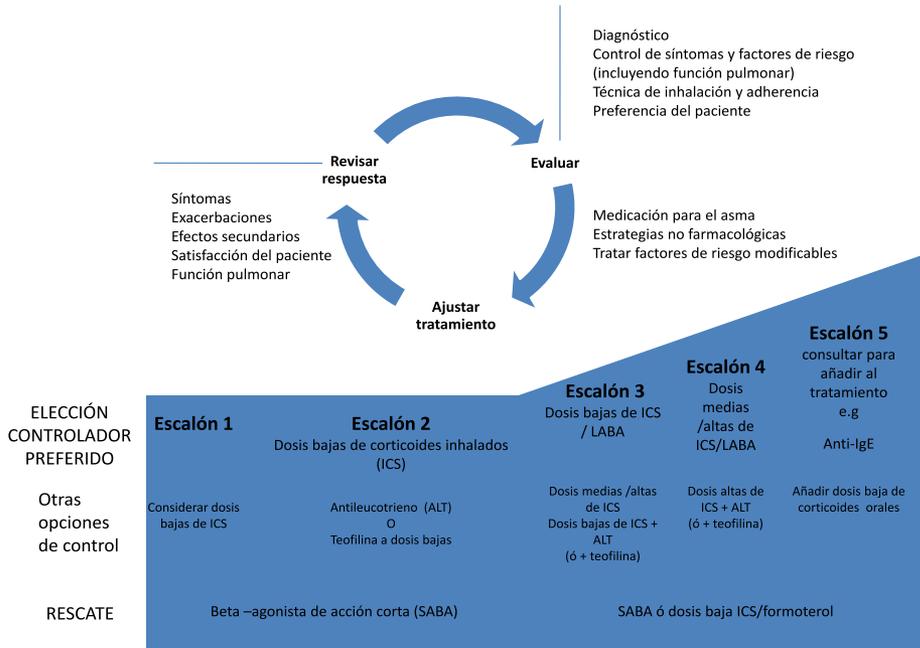
En el caso de que ya se hubiese establecido un tratamiento previo, este debe de continuarse, siguiendo con ajustes periódicos en función a la evolución clínica para conseguir su grado de control (Figura 1). Es muy importante programar visitas periódicas para indicar los reajustes terapéuticos requeridos a fin de mantener el control. Si el paciente se encuentra en situación de control puede optarse por mantener la medicación actual, aunque lo recomendado, en especial si la situación se mantiene estable en los últimos tres meses, es intentar descender la medicación controladora hasta alcanzar la dosis mínima eficaz. Si el asma está parcialmente o no controlada, debe considerarse incrementar el tratamiento, siempre que se haya comprobado la adherencia al mismo y la correcta técnica inhalatoria. Tanto la Guía Española para el manejo del Asma (GEMA)⁽³⁾, como el Documento de consenso del Asma Bronquial en Andalucía mantienen seis escalones terapéuticos, mientras la recientemente revisada Estrategia Global para el manejo y prevención del Asma (GINA)⁽²⁾ establece 5 (Figura 2).

Figura 1: Tratamiento escalonado del asma del adulto según Gema 2009



Fuente: Guía Española para el manejo del Asma -Gema 2009-³

Figura 2: Tratamiento escalonado del asma del adulto según GINA 2014



Fuente: Global Initiative for Asthma –GINA-2

Es fundamental que previamente a la instauración de la estrategia terapéutica y durante el seguimiento del paciente se aporten las medidas de educación, que incluyan la información de su enfermedad, el tipo de fármacos elegidos (controladores y de rescate), la necesidad de su cumplimiento y el correcto adiestramiento en la técnica de inhalación. El asma es una enfermedad variable y se puede necesitar ajustes periódicos del tratamiento médico, por lo que es aconsejable la revisión periódica del mismo para vigilar su control de síntomas, factores de riesgo y la aparición de exacerbaciones, así como para documentar la respuesta a los cambios de tratamiento. Así mismo, se deben poner en práctica en todos los escalones las medidas de control ambiental, evitación de fármacos desencadenantes, consejos y tratamiento del tabaquismo en su caso, todo ello con objeto de poder evitar desencadenantes y agravantes conocidos del asma. La frecuencia de las visitas depende del nivel inicial de control de la enfermedad, la respuesta al tratamiento, y su nivel de implicación en el automanejo de la misma. Inicialmente, los pacientes deben ser vistos de 1 a 3 meses después de iniciar el tratamiento y cada 3 a 12 meses a partir de entonces. El objetivo del tratamiento debe ser conseguir el control con la opción terapéutica con la mejor relación costo/seguridad, por ello se debe

realizar la programación periódica de las visitas en periodo de estabilidad clínica y no dejar que sea la aparición de síntomas, o la presencia de exacerbaciones la que marquen la frecuencia de las visitas.

Como mencionamos anteriormente GEMA⁽³⁾ establece seis niveles escalonados de tratamiento. Los agonistas beta-2 adrenérgicos de acción rápida constituyen la única medicación recomendada en el **primer escalón** y ocupan, en cualquiera de los escalones sucesivos, el puesto de medicación de rescate empleada a demanda cuando sea preciso revertir los síntomas episódicos. Estos fármacos, administrados con una antelación de unos 10-15 minutos, son los medicamentos de elección para prevenir el broncoespasmo inducido por ejercicio. Debemos de considerar subir al siguiente escalón cuando se precise rescate más de dos veces en semana.

A partir del **segundo escalón**, aparece como pieza fundamental del tratamiento la terapia antiinflamatoria como medicación de mantenimiento, debiendo de optar por el uso de un glucocorticoide inhalado a dosis bajas o los inhibidores de los leucotrienos como alternativa. GEMA incluye el empleo de inmunoterapia como un componente más del abordaje integral del paciente con asma de etiología alérgica, ayudando a reducir los síntomas, el uso de medicación y mejorar la hiperreactividad bronquial.

En el **tercer y cuarto escalón**, la opción terapéutica de elección es el tratamiento combinado de glucocorticoide y agonista beta-2 de acción prolongada, recomendando la administración de dicho tratamiento en un único dispositivo porque mejora el cumplimiento de dicho tratamiento. Con ello, la dosis de glucocorticoide inhalado necesaria suele ser baja. Las combinaciones disponibles son salmeterol-fluticasona, formoterol-budesonida y formoterol-beclometasona extrafina. Si la combinación contiene formoterol, puede emplearse como tratamiento de mantenimiento y de rescate. En la reciente revisión realizada por GINA⁽²⁾ queda aprobada este tipo de estrategia desde el escalón 3 para toda combinación que contenga formoterol como agonista beta-2 adrenérgico, ya que formoterol es un LABA con un rápido comienzo de acción, que lo hace idóneo para su uso como broncodilatador a demanda

En los **dos últimos escalones**, el tratamiento de elección es la combinación de un glucocorticoide inhalado a dosis altas, junto con un beta-2 agonista de acción prolongada y antagonistas de los leucotrienos. En caso de no alcanzar el control, podría añadirse corticoides orales a la dosis mínima con la que el paciente consiga el mejor grado de control, debiendo tenerse presentes la detección precoz y el manejo de los efectos secundarios asociados que pudiesen aparecer. El uso de teofilinas retardadas se contempla como ayuda terapéutica en estos escalones. En pacientes con asma de origen alérgico en los que no se alcanza el control con

este tratamiento, habría que valorar el uso de omalizumab, debiendo existir unas cifras séricas de IgE elevadas junto a la sensibilización frente a un alérgeno perenne. Recientes estudios^(17,18), han evidenciado en casos concretos de asma grave con obstrucción crónica al flujo aéreo y en los casos de asociación con EPOC (Fenotipo Mixto EPOC-Asma) se podría asociar bromuro de tiotropio (anticolinérgico de acción prolongada), aunque todavía dicha indicación no se ha incluido en las guías internacionales de Asma.

El asma es una enfermedad variable y su tratamiento debe ajustarse periódicamente, sin embargo, no hay muchos datos disponibles sobre la duración óptima de una determinada dosis ni de cuándo realizar las modificaciones terapéuticas, aunque si se pueden recomendar ciertas pautas de actuación, en función del tratamiento que este el paciente realizando. En el caso de usar sólo glucocorticoides inhalados, cada 3 meses puede bajarse la dosis en un 50% ó utilizarlos cada 24 horas siempre que se mantenga el control de la enfermedad. Cuando se está utilizando una combinación de glucocorticoide inhalado y beta-2agonista de acción prolongada, parece que la opción más recomendada para no perder el control es disminuir la dosis de glucocorticoide, manteniendo el beta-2agonista, pudiendo usarse también cada 24 horas^(2,20).

El cese completo de los glucocorticoides inhalados se asocia con un riesgo significativo de las exacerbaciones. Los predictores de pérdida de control durante la reducción de la dosis incluyen la hiperreactividad de las vías respiratorias y la eosinofilia en el esputo, aunque esta prueba no esta disponible en los centros de Atención Primaria, por lo que cualquier disminución del escalón debe ser considerado como un ensayo terapéutico, realizando una respuesta evaluada tanto en términos de control de síntomas y la frecuencia de exacerbaciones. Antes de suspenderse el tratamiento antiinflamatorio, se debe de realizar un plan de acción por escrito para el asma, dando instrucciones de como y cuándo reanudar su tratamiento si sus síntomas empeoran. Por tanto, es esencial el seguimiento del paciente a largo plazo^(2,21).

5. Bibliografía

- 1) ÁLVAREZ GUTIÉRREZ, FJ.(2009). «Documento de consenso sobre el asma bronquial en Andalucía», Revista Española de Patología Torácica» 21 (4), pp. 201-235.
- 2) ÁREA DE ASMA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA TORÁCICA (SEPAR) (2009). «Gema 2009. Guía española para el manejo del asma». Madrid: Luzán 5, S.A. Disponible en .

- 3) BATEMAN, ED. (2011). «Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in 16-Arg/Arg patients with asthma», *J Allergy Clin Immunol* 128, pp.315–322.
- 4) BATEMAN, ED. (2014). «Once-daily fluticasone furoate (FF)/vilanterol reduces risk of severe exacerbations in asthma versus FF alone», *Thorax* 69, pp.312–319.
- 5) CHU, EK. (2005). «Asthma: One Hundred Years of Treatment and Onward», *Am J Respir Crit Care Med* 171, pp.1202-1208.
- 6) ENTRENAS, LM.(2010). «Asma: Tratamiento basal. Asma de control difícil», En: Soto JG, Manual de diagnóstico y terapéutica en neumología, Madrid, Ergon, pp.355-335.
- 7) EVANS, DJ.(1997). «A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma», *N Engl J Med* 337, pp.1412–1418.
- 8) FANTA, CH. (2009). «Asthma», *N Engl J Med* 360(10), pp.1002-1014.
- 9) GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA) (2006). «Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO workshop report. Bethesda: National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute».
- 10) GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA (GINA) (2014). «Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO workshop report. Bethesda: National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute». Disponible en: .
- 11) GREENSTONE, IR. (2005). «Combination of inhaled long-acting beta2-agonists and inhaled steroids versus higher dose of inhaled steroids in children and adults with persistent asthma», *Cochrane Database Syst Rev.* 4, CD005533.
- 12) LEDFORD, D.(2009). «Omalizumab: Overview of pharmacology and efficacy in asthma», *Exp Opin Biol Ther.* 9, pp. 933–943.
- 13) MINOGUCHI, K. (2002). «Reduction of eosinophilic inflammation in the airways of patients with asthma using montelukast», *Chest* 121, pp.732-738.
- 14) NELSON, HS. (2006). «The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol», *Chest* 129(1), pp. 15-26.
- 15) PETERS, SP.(2010). «Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma», *N Engl J Med.* 363, pp.1715–1726.
- 16) PIZZICHINI, E. (1999). «Montelukast reduces airway eosinophilic inflammation in asthma: a randomized, controlled trial», *Eur Respir J* 14, pp.12-88.
- 17) POLOSA, R (2008). «An over view of chronic severe asthma», *Intern Med* J38, pp.190–198. QUIRCE, S. (2014). «Asma: Actualización terapéutica», *Med Clin (Barc)* 142(7), pp.317–322.
- 18) RODRIGO, G. (1999). «A meta-analysis of the effects of ipratropium bromide in adults with acute asthma», *Am J Med* 1999; 107: 363-70.

- 19) SALPETER, SR. (2006). «Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths»,*Ann Intern Med* 144(12), pp. 904-12.
- 20) THOMAS,A.(2011).«Approaches to stepping up and stepping down care in asthmatic patients»,*J Allergy Clin Immunol* 128, pp. 915-924.