

## Resumen de Ponencias

# Seguimiento del paciente asmático de riesgo en consulta de Neumología y Alergia.

Resumen de las ponencias de la Mesa redonda Asma  
XX Reunión Conjunta de las Sociedades de Pediatría de Andalucía Oriental, Occidental y Extremadura.  
Almería 2 y 3 de Marzo de 2018

.....  
Anselmo Andrés Martín, Guadalupe Pérez Pérez y Martín Navarro Merino

Sección de Neumología Pediátrica. Servicio de Pediatría y UGC. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Recibido: 05/2018 Aceptado: 05/2018

Andrés Martín A, Pérez Pérez G y Navarro Merino M, . Seguimiento del paciente asmático de riesgo en consulta de Neumología y Alergia. *Vox Paediatr* 2018; 25:61-68

**Resumen:** El asma grave o severo es aquel que requiere un escalón 5 de tratamiento de la GINA o 5-6 de la GEMA para alcanzar el control del mismo, o bien, que estando en este nivel de tratamiento no está controlado.

Debemos distinguir dentro del Asma Severo, tres grupos: a) Asma severo no tratado (que no sería auténticamente un asma severo, pues está sin tratamiento), b) Asma severo difícil de tratar o Asma de control difícil (ACD) y c) Asma severo resistente al tratamiento

El ACD es aquel asma persistente con síntomas de exacerbaciones moderadas y/o frecuentes, que a pesar de llevar al menos 3 meses con corticoides inhalados más broncodilatadores de acción prolongada (LABA), y que tiene un pobre control de la enfermedad, en relación con alguna de estas causas: error en el diagnóstico; comorbilidades no tratadas (rinitis, reflujo gastroesofágico); falta de adherencia al tratamiento y/o mala técnica inhalatoria; inadecuado control de factores ambientales (exposición a alérgenos, humo de tabaco, contaminación ambiental). La mitad de los pacientes con ACD, lo han dejado de ser, comprobado esos aspectos, y estaremos entonces hablando de la auténtica asma severa, resistente al tratamiento.

El asma severo resistente al tratamiento, sería el auténtico asma severo, que no se controla a pesar del manejo óptimo respecto al escalón de tratamiento y habiendo descartado los factores anteriormente comentados. Estos niños, que ya están con altas dosis de corticoides inhalados más LABA y montelukast, deben ser valorados en las consultas externas hospitalarias, para añadir otros fármacos: omalizumab o mepolizumab, anticolinérgico de acción prolongada (tiotropio), corticoides orales a bajas dosis, macrólidos, etc.

**Palabras clave:** Asma severo. Asma control difícil.

**Abstract:** Serious or severe asthma is one that requires a 5 step of treatment of the GINA or 5-6 of the GEMA, to achieve the control either, that being at this level of treatment is not controlled.

We must distinguish within the severe asthma, three groups: a) untreated severe asthma (which would not be truly severe asthma, as it is without treatment), b) difficult to treat severe asthma or asthma control difficult (ACD) and c) resistant to treatment severe asthma

The ACD is that persistent asthma with symptoms of moderate or frequent exacerbations that in spite of at least 3 months with corticosteroids inhaled and (LABA) long-acting bronchodilators, and has poor control of disease, in relation to some of these causes: error in diagnosis; non-treated comorbidities (rhinitis, gastroesophageal reflux); lack of adherence to treatment and/or bad technique involving the inhalation; inadequate control of environmental factors (exposure to allergens, tobacco smoke, air pollution). Half of the patients with ACD, do not have it once those aspects may be proved, and we are then talking about the real severe, treatment-resistant asthma.

Resistant to treatment severe asthma, would be real severe asthma, which is not controlled despite optimal management with respect to the step of treatment and having discarded the previously commented factors. These children, who are now with high doses of corticosteroids inhaled more LABA and montelukast, must be evaluated in the outpatient hospital, to add other drugs: omalizumab or mepolizumab, long-acting anticholinergic (tiotropium), corticosteroids oral low-dose, macrolides, etc.

**Key words:** Severe asthma. Asthma difficult to control.

El asma es la enfermedad crónica más prevalente en el niño, y que condiciona el consumo de una gran cantidad de recursos. De acuerdo con las guías actuales GINA y GEMA, la severidad del asma se define en base a la intensidad del tratamiento requerido para alcanzar un buen control. El control del asma incluye dos componentes fundamentales: el control de los síntomas y el riesgo futuro de eventos adversos. Se calcula que el asma severa en el niño sólo supone el 5% de los casos.

## CLASIFICACION DEL ASMA SEVERO

Según las guías actuales, el asma grave o severo es aquel que requiere un escalón 5 de tratamiento de la GINA o 5-6 de la GEMA para alcanzar el control del mismo, o bien, que estando en este nivel de tratamiento no está controlado. La guía conjunta de la Sociedad Europea de Enfermedades Respiratorias (ERS) y de la Sociedad Americana de Tórax (ATS) añade que para considerar asma severo, el paciente

debe mantenerse en este nivel de tratamiento los últimos 12 meses, incluyendo también en esta categoría a pacientes que hayan recibido corticoides sistémicos durante 6 o más meses el año previo.

Para complicar las cosas, otro documento de consenso considera que en el asma severo debemos distinguir tres grupos:

- a) Asma severo no tratado (que no sería auténticamente un asma severo, pues está sin tratamiento)

b) Asma severo difícil de tratar o Asma de control difícil (ACD)

c) Asma severo resistente al tratamiento

En los niños, esta forma de clasificar el asma grave o severo, heredada del adulto, es muy distinta según hablemos del lactante o del adolescente. En los niños pequeños es frecuente que presenten exacerbaciones graves, en relación con infecciones virales, que muchas veces requieren hospitalización y sin embargo presentan pocos o ningún síntoma entre las crisis. En los niños mayores, con asma grave, es más frecuente mantener síntomas o intolerancia al ejercicio entre las crisis, como en los adultos.

En los niños con crisis agudas, con o sin síntomas intercrisis, se considera como Asma Grave no controlado, la que a pesar de un tratamiento correcto con corticoides inhalados (CI) provoca.

- 1) Al menos un ingreso en la unidad de cuidados intensivos pediátricos
- 2) Al menos dos ingresos hospitalarios que requieran tratamiento intravenoso
- 3) Al menos dos ciclos de corticoides orales en el año previo

### **Asma Severo de Difícil Control (ACD)**

El Asma severo difícil de tratar o de difícil control (ACD) en el niño es aquel asma persistente con síntomas de exacerbaciones moderadas y/o frecuentes, que a pesar de llevar al menos 3 meses con CI (dosis de 800 mcgrs / día de Budesonida o 500 mcgrs / día de Fluticasona), junto con broncodilatadores de acción prolongada, tiene un pobre control de la enfermedad, en relación con alguna de estas causas:

1. Error en el diagnóstico. Muy importante en niños por debajo de los 3 años. No debemos confundir el asma con la compresión traqueal extrínseca por un anillo vascular, o con un cuerpo extraño, u otras patologías (tabla 1).
2. Comorbilidades no tratadas como rinitis y reflujo gastroesofágico

3. Falta de adherencia al tratamiento y/o mala técnica inhalatoria

4. Inadecuado control de factores ambientales como exposición a alérgenos, humo de tabaco y contaminación ambiental.

Existen pocos datos estadísticos sobre la frecuencia de ACD en el niño, pero se calcula que entre el 40-55% de los asmáticos severos corresponden a este tipo de asma. Existen algunos documentos de consenso sobre el mismo donde se desarrolla ampliamente este tipo de asma, que en realidad no es una auténtica asma severo, pues en más de la mitad de los casos, corregidos esos aspectos, se controla. Es muy importante siempre que estemos ante un asma severo de difícil control, valorar todos estos factores, antes de pasar a una etapa de estudios más complejos y/o aumentar la medicación que prescribamos.

### **Asma Severo resistente al tratamiento.**

Sería el auténtico asma severo, que no se controla a pesar del manejo óptimo respecto al escalón de tratamiento y habiendo descartado los factores anteriormente comentados en el ACD, es decir, confirmando el diagnóstico, comprobando la técnica inhalatoria y la cumplimentación, descartando comorbilidades y controlando los factores externos (figura 1).

### **SISTEMÁTICA DE ESTUDIO DEL NIÑO CON ASMA SEVERO O GRAVE.**

Lo primero que debemos hacer es catalogar si el paciente está realizando tratamiento o no, y en que escala de tratamiento está en función de la severidad de su asma.

En segundo lugar debemos realizar un diagnóstico correcto de asma, en el cual no entraremos en este trabajo, pero que básicamente se basará en la historia clínica, una exploración clínica, el estudio de la función pulmonar y el estudio alergológico, con la medición de la inflamación pulmonar mediante el óxido nítrico exhalado.

El siguiente paso es diferenciar entre un ACD de un asma persistente refractario al tratamiento.

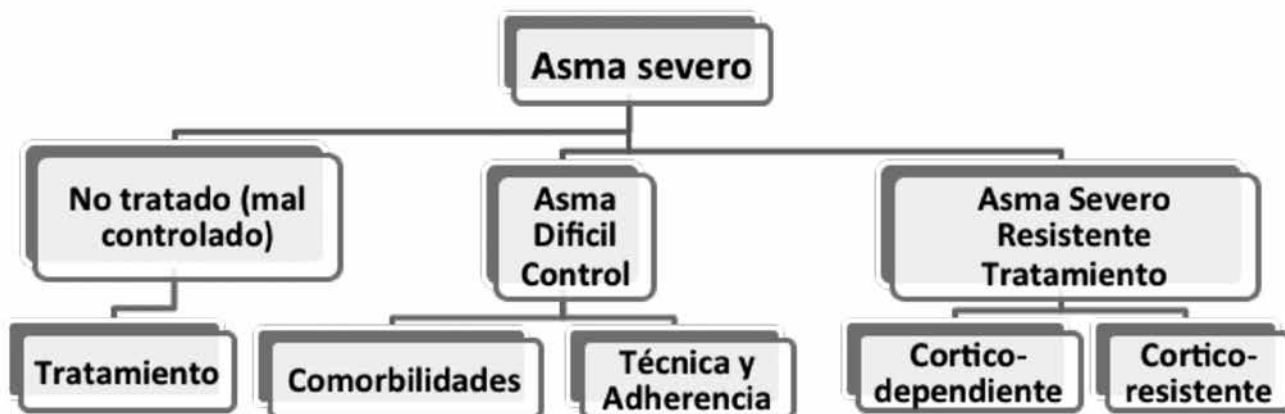


Figura 1. Diversos tipos de Asma Severo. Algoritmo clasificatorio.

Para ello debemos realizar el siguiente planteamiento.

1.- Un correcto diagnóstico diferencial

Ante otras causas que pueden simular un asma que no responde al tratamiento, siendo la posibilidad de falso asma más frecuente, cuanto menor sea la edad del niño.

2.- Asegurar la adherencia al tratamiento.

Está demostrado que la no adherencia al tratamiento es la principal causa del mal control del asma y que se necesita al menos un 75% o más de adherencia al tratamiento con fármacos controladores para que el control del asma sea aceptable. Sin embargo, la realidad indica que los niveles de adherencia oscilan entre el 30 al 50 %. El problema es que la adherencia no es fácil de objetivar, pero cuando se han empleado diversos métodos de control (entrevistas, cuestionarios, registros de prescripción y retirada de medicamentos de la farmacia, peso de los inhaladores, dispositivos electrónicos).

3.- Comprobar la técnica inhalatoria.

Este es otro de las causas más frecuentes por la cual fracasa la terapéutica de mantenimiento: porque la técnica es incorrecta y/o porque el dispositivo empleado no es el adecuado para la edad del niño. Existen diversas revisiones publicadas sobre este aspecto. El empleo incorrecto de estos dispositivos

positivos condiciona un inadecuado control del asma, siendo fundamental la elección correcta en función de la edad y las preferencias del niño. Los diversos consensos recomiendan el tipo de sistema en función de la edad del paciente

4.- Evaluar la presencia de comorbilidades.

La existencia de comorbilidades debe ser valorada, puesto que su no tratamiento puede condicionar un mal control del asma, siendo obligatoria esta consideración ante un niño con asma de difícil control. Entre las comorbilidades que más frecuentemente pueden condicionar un mal control del asma están: la rinitis alérgica, el reflujo gastroesofágico (RGE), la obesidad, los trastornos psiquiátricos y la respiración disfuncional.

Aunque en adultos se ha demostrado que el tratamiento de la rinitis se asocia a una disminución de consultas en urgencias y hospitalizaciones en niños no se ha demostrado esta asociación. Sin embargo sí parece existir una relación entre el mal control del asma y aspectos como el RGE, obesidad.

5.- Evaluar la exposición a factores ambientales.

Una vez que hemos analizado todos los aspectos anteriores, no debemos olvidar valorar la exposición a factores ambientales. La exposición persistente a los alérgenos al cual es sensible el niño, condiciona aumento de los síntomas y de

**Tabla 1. Causas más frecuentes de falso Asma de Control Difícil**

Alteraciones de las vías aéreas superiores	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anomalías congénitas laríngeas: laringomalacia, parálisis de cuerdas vocales...</li> <li>- Disfunción de cuerdas vocales</li> <li>- Membranas laríngeas</li> </ul>
Obstrucción de las grandes vías aéreas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anomalías congénitas de tráquea y/o bronquios principales: traqueomalacia, broncomalacia</li> <li>- Compresión: Anillos vasculares, Cardiopatías congénitas</li> <li>- Cuerpo extraño en tráquea o bronquios</li> <li>- Adenopatías tuberculosas, tumorales, etc.</li> <li>- Tumores endobronquiales: carcinoide</li> </ul>
Obstrucción de las pequeñas vías aéreas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bronquiolitis viral</li> <li>- Bronquiolitis obliterante postinfecciosa.</li> <li>- Bronquitis bacteriana persistente</li> <li>- Fibrosis Quística</li> <li>- Displasia broncopulmonar</li> <li>- Discinesia ciliar primaria</li> <li>- Bronquiectasias</li> </ul>
Otras	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reflujo Gastro Esofágico, Aspiración recurrente.</li> <li>- Inmunodeficiencias</li> <li>- Tos psicógena</li> <li>- Incoordinación de la deglución</li> <li>- Neumopatías intersticiales o por enfermedades tejido conectivo</li> </ul>

las exacerbaciones del asma, al igual que sucede con la exposición pasiva al humo de los cigarrillos, contaminantes intradomiciliarios por la combustión de estufas o contaminación ambiental y por lo tanto un peor control del mismo.

### MANEJO DEL NIÑO CON ASMA SEVERO

En este punto, una vez comprobado todos estos aspectos, la mitad de los pacientes con asma de difícil control, lo han dejado de ser, y estaremos entonces hablando del auténtico asma severo, resistente al tratamiento. Por ello, siempre es fundamental comprobar la adherencia, la técnica inhalatoria y descartar comorbilidades y factores ambientales, antes de iniciar estudios complejos y/o aumentos en el escalón de tratamiento. Incluso, muchas veces, valorando estos aspectos, el asma se controla y podemos ir disminuyendo las dosis de corticoides inhalados y de otros fármacos. Hay que insistir en comprobar la técnica de inhalación, pues incluso tras su enseñanza al niño y a la familia, no es raro comprobar en visitas sucesivas, errores en la misma.

Llegado a este nivel, el asma severo debe ser manejado a nivel de las consultas externas hos-

pitalarias. Estos pacientes ya están con altas dosis de corticoides inhalados (tabla 2) más beta 2 agonistas de larga duración (LABA) y montelukast.

Debemos valorar, en situaciones de asma severo, añadir otro fármaco controlador, que podría ser una terapia biológica (omalizumab o mepolizumab) o bien un anticolinérgico de acción prolongada (tiotropio) e incluso corticoides orales a bajas dosis.

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti IgE que está indicado en nuestro país para niños mayores de 6 años con asma alérgico con IgE elevada. Bloquea la IgE libre circulante, evitando la degranulación del mastocito frente a la presencia del alérgeno. Su uso ha demostrado que reduce el número de exacerbaciones y hospitalizaciones por asma bronquial. La dosis a usar depende del peso del niño y de la cifra total de Ig E y se aplica cada 2 o 4 semanas. No está totalmente definido el tiempo de tratamiento, pero oscila entre 4 a 6 años.

El mepolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti interleuquina 5 (IL-5), aprobado por la FDA para mayores de 12 años. Este

**Tabla 2. Dosis altas de corticoides inhalados según la GINA y la GEMA**

GINA		
Corticoide inhalado	Niños de 6 a 11 años	Niños mayores de 12 años
Budesonida	> 400	> 800
Ciclesonida	> 160	> 320
Fluticasona propionato	> 500	> 500
Fluticasona furoato	No utilizado a esta edad	200
Mometasona furoato	> 440	> 440

GEMA (2017)			
	Bajas	Medias	Altas
<b>Budesonida</b>	< 200	201 - 400	> 401
<b>P. Fluticasona</b>	< 100	101 - 250	> 250

anticuerpo se une a la IL-5 evitando que ésta interactúe con su receptor en los eosinófilos, y se traduce en un menor recuento de los mismos en sangre y esputo. Está indicado en niños mayores de 12 años, con asma mal controlado a pesar del tratamiento en el escalón 4 de la GINA y que sea un asma eosinofílico con exacerbaciones frecuentes. Una cifra de más de 150 eosinófilos / microlitro es un buen indicador de respuesta, con una dosis recomendada de 100 mgr por vía subcutánea cada 4 semanas.

El tiotropio es un agente antimuscarínico de vida media larga (LAMA) que es usado para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Ha sido aprobado hace poco por la FDA para el tratamiento del asma, en niños mayores de 12 años, en el escalón 4 o 5 de la GINA. Reduce las exacerbaciones y mejora la calidad de vida, con un buen perfil de seguridad. Se administra por vía inhalatoria, aportando 2,5 microgramos por inhalación. La dosis recomendada es de 2 inhalaciones / 5 microgramos) una vez al día.

La teofilina a dosis bajas tiene algunas propiedades inmunomoduladoras que la hacen atractiva como terapia asociada a GCI pero, aunque se ha utilizado mucho en el pasado, está poco estudiada en niños. Es aceptable realizar una

prueba en pacientes no controlados de otra manera.

Los corticoides orales a bajas dosis podrían ser una alternativa de segunda línea, para pacientes con asma severo resistente al tratamiento, en los cuales no se controlen en el escalón 4 de la GINA y que no existan otras posibilidades de terapia. Debemos evitar el uso de corticoides orales (al menos de forma prolongada) en los niños, puesto que antes de recurrir a ellos tenemos la alternativa (dependiendo de la edad) de los anticuerpos monoclonales y/o el Tiotropio. Si tuviésemos que usarlos, deberíamos usar una dosis de 0,5 mgr/Kg de peso y día, con una prueba terapéutica durante 14 días y si no notamos mejoría, suspenderlo. Si la respuesta es positiva, debemos ir reduciendo la dosis hasta el mínimo necesario que permita el control del asma y suspenderlos en cuanto sea posible.

Los macrólidos tienen un efecto inmunomodulador junto con propiedades antibacterianas que los hacen atractivos para el tratamiento del asma grave y se ha propuesto su uso para el tratamiento del asma neutrofílica. En los escasos estudios realizados, no parece tener eficacia en asma grave. Probablemente, parte del efecto observado sobre la clínica en preescolares con sibilancias persistentes esté en relación con su efecto antibacteriano.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Andrés Martín A, Pérez Pérez G y Navarro Merino M. Cámaras de inhalación para el niño asmático. Una actualización desde el punto de vista práctico. *Vox Paediatr.* 2014; 31: 35-52.
- 2.- Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Ait-Khaled N, Baenna-Cagnani CE, Bleecker ER, 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.
- 3.- Bozzetto S, Carraro S, Zanconato S, Baraldi E. Severe asthma in childhood: diagnostic and management challenge. *Curr Opin Pulm Med.* 2015, 21:16-21.
- 4.- Bracken M, Fleming L, Hall P, Van Stiphout N, Bossley C, Biggart E, et al. The importance of nurse-led home visits in the assessments of children with problematic asthma. *Arch Dis Child.* 2009; 94: 780-4.
- 5.- Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al. Allergic Rhinitis and its impact in Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126: 466-76.
- 6.- Bush A, Pedersen S, Hedlin G, Baraldi E, Barbato A, de Benedictis F, et al. Pharmacological treatment of severe, therapyresistant asthma in children: what can we learn from where? *Eur Respir J.* 2011; 38: 947-58.
- 7.- Bush A, Saglani S. Management of severe asthma in children. *Lancet.* 2010; 376: 814-25.
- 8.- Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med.* 2011; 364: 1005-15.
- 9.- Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014; 43: 343-73.
- 10.- Consenso SEPAR-ALAT sobre terapia inhalada. *Arch Bronconeumol.* 2013; 49 (Supl 1): 2-14.
- 11.- Deeks ED. Mepolizumab: A Review in Eosinophilic Asthma. *BioDrugs* 2016; 30: 361-70.
- 12.- GEMA 4.2. Guía española para el Manejo del Asma [consultado 15 abril 2018]. Disponible en <http://www.gemasma.com/>.
- 13.- GINA: Update. 2016 Disponible en: [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com).
- 14.- Guilbert T W, Bacharier LB, Fitzpatrick AM. Severe asthma in children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014; 2: 489-500.
- 15.- Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa S. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2009; 360: 973-84.
- 16.- Hedlin G, Bush A, Lodrup-Carlsen K, Wennergren G, De Benedictis FM, Melen E, et al. Problematic severe asthma in children, not one problem but many: a GA2LEN initiative. *Eur Respir J.* 2010; 36: 196-201.
- 17.- Herrera G AN, Abrara E S, Álvarez G C, Astudillo M C, Corrales V R, Chalá C E et al. Consenso Chileno SER-SOCHINEP para el manejo del asma severo en el niño. *Neumol Pediatr.* 2016; 11:S5-S19.
- 18.- Holguin F, Bleecker ER, Busse WW, Calhoun WJ, Castro M, Erzurum SC, et al. Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127: 1486-93.
- 19.- Jentzsch NS, Camargos P, Sarinho ES, Bousquet J. Adherence rate to beclomethasone dipropionate and the level of asthma control. *Respir Med.* 2012; 106: 338-43
- 20.- Jochmann A, Artusio L, Jamalzadeh A, Nahakumar P, Delgado.Eckert E, Saglani S et al. Electronic monitoring of adherence to inhaled corticosteroids: an essential tool in identifying severe asthma in children. *Eur Respir J.* 2017; 21; 50: 1700910.

- 21.- Kanchongkittiphon W, Mendell MJ, Gaffin JM, Wang G, Phipatanakul W. Indoor environmental exposures and exacerbation of asthma: an update to the 2000 review by the Institute of Medicine. *Environ Health Perspect.* 2015; 123: 6-20.
- 22.- Klok T, Kaptein AA, Duivermann EJ, Brand PL. It's the adherence, stupid (that determines asthma control in preschool children). *Eur Respir J.* 2014; 43: 783-91.
- 23.- Konradsen JR, Nordlund B, Lidegran M, Pedroletti C, Gronlund H, van Hage 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.
- 24.- Lai T, Wang S, Xu Z, Zhang C, Zhao Y, Hu Y. Long-term efficacy and safety of omalizumab in patients with persistent uncontrolled allergic asthma: a systematic review and metaanalysis. *Sci Rep.* 2015; 5: 8191.
- 25.- Milligan KL, Matsui E, Sharma H. Asthma in Urban Children: Epidemiology, Environmental Risk Factors, and the Public Health Domain. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016; 16:33.
- 26.- Morton RW, Everard ML, Elphic HE. Adherence in childhood asthma: the elephant in the room. *Arch Dis Child.* 2014; 99: 949-53.
- 27.- Navarro Merino M, Andrés Martín A, Asensio de la Cruz O, García García ML, Liñán Cortes S y Villa Asensi JR. Guía de diagnóstico y tratamiento del asma de control difícil en el niño. *An Pediatr (Barc).* 2009; 71:548-67.
- 28.- Nopp A, Johansson SG, Adedoyin J, Ankerst J, Palmqvist M, Oman H. After 6 years with Xolair; a 3-year withdrawal follow-up. *Allergy.* 2010; 65: 56-60.
- 29.- Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jan 13; (1): CD003559.
- 30.- Plaza AM, Ibañez MDP, Sánchez-Solis M, Bosque-garcía M, Cabrero MJ, Corzo JL et al. Consenso para el abordaje del asma grave en pediátrica en la práctica clínica habitual. *An Pediatr (Barc).* 2016; 84: 122.e1-122.e11.
- 31.- Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Tiotropium for the treatment of adolescents with moderate to severe symptomatic asthma: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015; 115: 211-16.
- 32.- 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.
- 33.- Saglani S, Fleming L. How to manage a child with difficult asthma? *Expert Rev Respir Med.* 2016; 2: 1-7.
- 34.- Scott HA, Gibson PG, Garg ML, Pretto JJ, Morgan PJ, Callister R, et al. Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: a randomized trial. *Clin Exp Allergy.* 2013; 43:36-49.
- 35.- Strunk RC, Bacharier LB, Philips BR, Szeffler SJ, Zeiger RS, Chinchilli VM, et al. Azithromycin or montelukast as inhaled corticosteroid-sparing agents in moderate-to-severe childhood asthma study. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122: 1138-44.
- 36.- Teach SJ, Gill MA, Togias A, Sorkness CA, Arbes SJ Jr, Calatroni A. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 136: 1476-85.
- 37.- Tolia V, Vandenplas Y. Systematic review: the extraoesophageal symptoms of gastro-oesophageal reflux disease in children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 29: 258-72.
- 38.- Vogelberg C. Emerging role of long-acting anticholinergics in children with asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2016, 22: 74-9.