



ARTÍCULO ESPECIAL

¿Son eficaces los corticoides inhalados en las exacerbaciones asmáticas? *Evidentia praxis*



Carlos Ochoa Sangrador^{a,b,*}, Álvaro Gimeno Díaz de Aauri^{b,c}
y María Victoria Martínez Rubio^{b,d}

^a Servicio de Pediatría, Hospital Virgen de la Concha, Zamora, España

^b Comité de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría y de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria, Madrid, España

^c Servicio de Pediatría, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

^d Centro de Salud Los Fresnos, Torrejón de Ardoz, Madrid, España

Recibido el 15 de mayo de 2020; aceptado el 16 de junio de 2020

Disponible en Internet el 23 de julio de 2020

PALABRAS CLAVE

Asma;
Progresión de la
enfermedad;
Administración
inhalada;
Esteroides

Resumen Se presenta un escenario clínico del que surge una pregunta clínica estructurada: en niños o adolescentes asmáticos con síntomas de exacerbación, ¿el uso de corticoides inhalados (de nueva instauración o aumento de dosis habitual) reduce el riesgo de exacerbaciones que requieran corticoides sistémicos y/o ingreso? Para contestarla realizamos una búsqueda bibliográfica con selección, valoración y jerarquización de la evidencia, siguiendo criterios GRADE. No encontramos evidencia suficiente como para considerar los corticoides inhalados intermitentes una alternativa a los corticoides inhalados de mantenimiento para evitar exacerbaciones que requieran el uso de corticoides sistémicos. El uso de una combinación de corticoides inhalados con formoterol, como tratamiento de rescate al inicio de síntomas, solo es eficaz en los pacientes con dicho tratamiento de base, en comparación con los que solo tienen corticoides inhalados y hacen rescate con beta2-agonistas de acción corta; cuando los pacientes ya toman tratamiento combinado de base, el rescate combinado no mejora el riesgo. En pacientes con crisis asmáticas atendidas en urgencias, los corticoides inhalados en comparación con placebo reducen el riesgo de ingreso, pero no si se compara con corticoides sistémicos.

© 2020 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Asthma;
Disease Progression;
Inhalation

Are inhaled corticosteroids effective in asthma exacerbations? *Evidentia praxis*

Abstract A clinical scenario is presented, from which a structured clinical question arises: In asthmatic children or adolescents with exacerbation symptoms, does the use of inhaled

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cochoas2@gmail.com (C. Ochoa Sangrador).

**Administration;
Steroids**

corticosteroids (newly instituted or base dose increased) reduce the risk of exacerbations that require systemic steroids and/or hospitalization? To answer it, we carried out a bibliographic search, with selection, evaluation and graduation of the evidence, following GRADE criteria. We did not find sufficient evidence to consider intermittent inhaled steroids as an alternative to maintenance inhaled steroids to avoid exacerbations that require the use of systemic steroids. The use of a combination of inhaled steroids with formoterol, as a rescue treatment at the onset of symptoms, is only effective when used by patients with this maintenance treatment, compared to those who only have inhaled steroids and rescue with beta2-agonists of short action; when patients already take maintenance combined therapy, combined rescue does not reduce the risk. In patients with asthma attacks attended in the emergency department, inhaled steroids compared to placebo reduce the risk of admission, but not when compared to systemic corticosteroids.

© 2020 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Escenario clínico

Niño de 10 años diagnosticado de asma en tratamiento con corticoides inhalados (Clnh) a dosis bajas desde hace seis meses. Con este tratamiento ha precisado salbutamol de rescate con el ejercicio en una ocasión aislada hace dos meses. Acude a tu consulta tras haber sido atendido en urgencias por una exacerbación en la que prescribieron salbutamol y corticoides orales. Compruebas que tiene adecuada técnica de inhalación y parece que mantiene buena adherencia al tratamiento con Clnh.

Has leído en la última guía GINA de 2019¹ que, para adolescentes con tratamiento de base con Clnh, en presencia de síntomas de empeoramiento del asma, es eficaz aumentar cuatro veces la dosis de Clnh, pero que en niños con buena adherencia a los Clnh un aumento de cinco veces no lo es. Asimismo, has leído que, para pacientes con tratamiento de mantenimiento con la combinación formoterol/Clnh, la GINA recomienda aumentar a demanda la dosis de la combinación hasta un máximo de 72 µg/día de formoterol (terapia «single maintenance and reliever therapy» [SMART]). También recomienda el uso de la combinación formoterol/Clnh a demanda en pacientes con síntomas muy esporádicos de asma sin tratamiento de base con Clnh y/o previo al ejercicio en los pacientes con broncoespasmo inducido por ejercicio.

La GINA aconseja incluir estas recomendaciones en el plan de tratamiento que debe darse a los pacientes/familia. Ves también que para el manejo de la exacerbación asmática, en atención primaria o urgencias en mayores de cinco años, recomienda utilizar beta2-agonistas de acción corta (BAAC; SABA en inglés) y corticoides sistémicos (CSist), aunque, en pacientes que no reciben CSist, los Clnh a dosis altas en urgencias podrían ser eficaces. Sin embargo, ni la guía británica actualizada en 2019² ni la guía GEMA de 2020³ contemplan sustituir los CSist por Clnh a dosis altas en las crisis, aunque sí su mantenimiento o nueva indicación, especialmente en crisis moderadas.

Te planteas revisar el plan de acción ante una posible reagudización.

Búsqueda y evaluación de la evidencia**Pregunta Clínica Estructurada (PICO)****Paciente**

Niños/adolescentes asmáticos (de 3 a 18 años de edad; se excluirían estudios que solo incluyan población > 16 años o que no presenten datos diferenciados para población < 18 años), sin tratamiento de base o en tratamiento con Clnh a dosis bajas-medias, con o sin broncodilatadores de acción prolongada (BAAP; LABA en inglés).

- Con síntomas de exacerbación agudos en domicilio.
- Con exacerbación asmática atendida en consulta no programada o servicio de urgencias.

Intervención

- Clnh a dosis altas + BAAC (SABA) o formoterol a demanda.
- Aumento de dosis de Clnh habitual + BAAC (SABA) o formoterol.

Comparación

Placebo + BAAC (SABA) o formoterol a demanda.

Resultado (outcome)

Exacerbación asmática que requiera corticoides sistémicos y/o ingreso.

Pregunta: en niños o adolescentes asmáticos con síntomas de exacerbación, ¿el uso de corticoides inhalados (de nueva instauración o aumento de dosis habitual) reduce el riesgo de exacerbaciones que requieran corticoides sistémicos y/o ingreso?

Búsqueda bibliográfica

Se buscaron ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y revisiones sistemáticas (RS) en MEDLINE (PubMed), EMBASE, WOS, CENTRAL y CINAHL) con fecha de 25 de febrero de 2020, sin

restricciones de tiempo ni idioma. La selección de estudios se realizó mediante lectura de resúmenes, por duplicado, resolviendo discordancias por un tercer evaluador. Los trabajos susceptibles de inclusión se examinaron a texto completo para decidir su inclusión en la revisión, igualmente por duplicado. La búsqueda se completó con una revisión de referencias bibliográficas.

La estrategia de búsqueda empleada en PubMed fue: («Asthma» [Mesh] OR «Respiratory Sounds» [Mesh] OR «Bronchial Spasm» [Mesh] OR «Bronchoconstriction» [Mesh]) AND («Disease Progression» [Mesh] OR «Exacerbation» OR «acute» OR «attack» OR «Reliever therapy») AND («Administration, Inhalation» [Mesh] OR «Inhalation» OR «Inhaled» OR «nebulized» OR «SMART» OR «Single inhaler» OR «reliever therapy») AND («Steroids» [Mesh] OR «Steroids» OR «Corticosteroids» OR «formoterol») AND («child» [MeSH Terms] OR «child» OR «children» OR «adolescent» [MeSH Terms] OR «adolescent») AND (systematic[*sb*] OR Clinical Trial [ptyp]). En otras bases de datos se emplearon estrategias adaptadas ([Anexo 1 de material suplementario](#)).

La calidad de la evidencia se evaluó siguiendo la metodología GRADE⁴, valorando el riesgo de sesgos de los ECA con la herramienta RoB (*Risk of Bias*) de la Colaboración Cochrane, la consistencia de los resultados, la relación directa con el escenario clínico, la precisión, el tamaño del efecto, la relación dosis-respuesta, el sesgo de publicación, el control de factores de confusión, la importancia de la medida de resultado y su relación coste-beneficio.

Elaboramos tablas resumen de evidencia con los datos extraídos de los trabajos revisados. Cuando las RS no ofrecían análisis diferenciados de los estudios pediátricos se realizaron nuevas estimaciones de efecto agrupadas, empleando para las comparaciones entre dos intervenciones el programa de metaanálisis de la Colaboración Cochrane Review Manager 5.3 y para más de dos intervenciones el macro de metaanálisis en red para Excel NetMetaXL y WinBUGS 1.4.3. Se emplearon modelos de efectos aleatorios para el metaanálisis pareado y métodos bayesianos aleatorios poco informativos a priori.

Resultados

En las búsquedas se identificaron 627 referencias, excluidos duplicados, de las que se seleccionaron para su examen a texto completo 50 trabajos, que se completaron con cinco más, identificados a partir de la revisión de referencias. Finalmente se incluyeron en la revisión cualitativa 22 publicaciones ([Anexo 2 de material suplementario](#)). En la [tabla S1 \(material suplementario\)](#) se resumen las características y resultados de cinco revisiones sistemáticas⁵⁻⁹ y un metaanálisis de los estudios pediátricos incluidos en una de ellas¹⁰. Una revisión narrativa¹¹ y otra sistemática¹² no se sintetizaron por incluir ECA ya valorados individualmente e incluidos en otras revisiones.

En la [tabla S2 \(material suplementario\)](#) se resumen las características y resultados de 16 ECA¹³⁻²⁸ con información suplementaria a la de las RS, bien por no estar incluidos en las mismas o por mostrar resultados de subgrupos de edad pediátrica no analizados en ellas. Dos de los ECA fueron analizados pero no se tuvieron en cuenta porque los grupos control eran asignados a recibir Clnh de base, como

alternativa a los Clnh de rescate^{14,28}; dos ECA ya incluidos en RS analizan la misma comparación^{19,29}. Otros cinco ECA no eran incluibles en los análisis agrupados de las RS por no presentar las medidas de efecto principales de dichas revisiones^{16,18,26}, por incluir población preescolar ingresada²³, o por tener un diseño cruzado²⁷; la dirección del efecto de estos estudios era, no obstante, concordante con los resultados de las RS.

En la [tabla 1](#) se presenta la valoración GRADE de la principal evidencia analizada. En las [figuras S1, S2, S3, S4 y S5](#) y en las [tablas S3 y S4 \(material suplementario\)](#) se presentan los metaanálisis realizados por nosotros para completar el análisis, que incluyen 13 ECA, cuyos resultados principales se resumen en la [tabla 1](#).

Comentario

En la mayoría de las revisiones se analiza la eficacia de Clnh, instaurados de novo o como aumento de la dosis basal al inicio de síntomas de exacerbación, en comparación con placebo o mantenimiento de la dosis basal de Clnh. En dos de ellas se analiza la eficacia de la terapia SMART en comparación con Clnh de base, asociados o no a BAAP^{7,10}. En una revisión se analiza la eficacia de los Clnh en exacerbaciones asmáticas, diagnosticadas en servicios de urgencias⁶, en comparación con placebo o CSist. En los estudios en los que los broncodilatadores no formaban parte de la intervención, todos los pacientes podían recibir BAAC a demanda.

Las medidas de efecto principales fueron habitualmente exacerbación grave, definida por la necesidad de tratamiento con CSist y, en algunos estudios, de atención en urgencias o ingreso. Para el tratamiento de las crisis asmáticas en urgencias la medida principal fue necesidad de ingreso.

En la [tabla 1](#) se presenta la valoración de la evidencia según metodología GRADE. En ella se detallan las comparaciones analizadas con sus medidas de efecto. Todas estas medidas fueron consideradas «importantes» desde el punto de vista clínico, pero no de importancia crítica. La calidad de la evidencia se clasificó como baja o muy baja, salvo la referida a la comparación de Clnh frente a placebo en crisis asmáticas en urgencias y la comparación de Clnh a dosis incrementadas frente a estables al inicio de los síntomas, que se clasificaron como moderada.

Podemos establecer una jerarquía teórica de escenarios clínicos de menor a mayor riesgo basal. El de menor riesgo sería el de los pacientes sin tratamiento de base que inician síntomas, en los que queremos saber si es eficaz usar los Clnh durante la exacerbación. En un escalón más alto estarían los pacientes con tratamiento de mantenimiento con Clnh de base, en los que nos planteamos si subir o no su dosis al inicio de la exacerbación. El escalón superior lo constituirían los pacientes con tratamiento de base con la combinación de Clnh y BAAP, en los que nos planteamos si usar la misma combinación o un BAAC como tratamiento de rescate. En estos tres escenarios buscamos una recomendación para ser incluida en el plan de tratamiento que demos a los padres.

Otro escenario que no podemos incluir en la jerarquización anterior, es el del tratamiento de la exacerbación asmática en urgencias. En principio, estos pacientes han alcanzado el resultado que se trata de evitar en los

Tabla 1 Valoración GRADE; Intervención evaluada: corticoide inhalado al inicio de síntomas de reagudización (rescate) o en crisis asmáticas diagnosticadas en urgencias/consultas (información detallada en material suplementario)

Núm. de estudios	Diseño	Limitaciones				Núm. de pacientes	Riesgo basal	Resumen de resultados			
		Sesgos	Inconsistencia	Relación indirecta	Imprecisión Otras			Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto (IC 95%)	Calidad final	Importancia
Comparación: corticoides inhalados al inicio de síntomas en preescolares vs. placebo											
Medida de resultado: exacerbaciones que requieran corticoides sistémicos											
4 ⁵	ECA	-1		-1		490	43,4%	OR 0,48 (0,31 a 0,73)	NNT 7 (5 a 14)	Baja	Importante
Comparación: corticoides inhalados al inicio de síntomas en escolares vs. placebo											
Medida de resultado: exacerbaciones que requieran corticoides sistémicos											
15,19	ECA	-1			-1	145	48,6%	OR 0,57 (0,29 a 1,12)	-	Baja	Importante
Comparación: corticoides inhalados a dosis incrementadas (doble) de rescate vs. dosis estables en 3-18 años											
Medida de resultado: necesidad de corticoides sistémicos											
48,9	ECA	-1				673	29,3%	OR 1,07 (0,77 a 1,49)	-	Moderada	Importante
Comparación: SMART (budesonida/formoterol de base y rescate) vs. corticoides inhalados de base + BAAC (terbutalina) de rescate en asma persistente 12-17 a.											
Medida de resultado: exacerbaciones graves (ingreso, corticoides orales 3 días, atención en urgencias)											
3 ¹⁰	ECA	-1	-1			443	23,1%	OR 0,25 (0,10 a 0,55)	NNT 7 (5 a 12)	Baja	Importante
Comparación: SMART (budesonida/formoterol de base y rescate) vs. corticoides inhalados/BAAP de base + BAAC (terbutalina) de rescate en asma persistente 12-17 a.											
Medida de resultado: exacerbaciones graves (ingreso, corticoides orales 3 días, atención en urgencias)											
4 ¹⁰	ECA	-1	-1			1.393	7,7%	OR 0,60 (0,29 a 1,17)	-	Baja	Importante
Comparación: SMART (budesonida/formoterol de base y rescate) vs. corticoides inhalados/BAAP de base + formoterol de rescate en asma persistente 12-17 a.											
Medida de resultado: exacerbaciones graves (ingreso, corticoides orales 3 días, atención en urgencias)											
1 ¹⁰	ECA	-2			-1	229	12,1%	OR 0,60 (0,29 a 1,17)	-	Muy baja	Importante
Comparación: Corticoides inhalados vs. placebo en crisis asmáticas en urgencias < 18 años											
Medida de resultado: ingreso hospitalario											
3 ⁶	ECA	-1			-1	240	15,2%	OR 0,19 (0,06 a 0,61)	NNT 9 (8 a 19)	Moderada	Importante
Comparación: Corticoides inhalados vs. corticoides sistémicos en crisis asmáticas en urgencias < 18 años											
Medida de resultado: ingreso hospitalario											
6 ⁶	ECA	-1	-1			498	25,5%	OR 0,69 (0,42 a 1,12)	-	Baja	Importante
Comparación: Corticoides inhalados y sistémicos vs. solo corticoides sistémicos en crisis asmáticas en urgencias < 18 años											
Medida de resultado: ingreso hospitalario											
4 ⁶	ECA	-1	-1		-1 ^b	1.229	28,2%	OR 0,75 (0,57 a 0,99)	NNT 19 (11 a 493)	Muy baja	Importante

^a Tamaño de efecto^b Sesgo de publicación.

ECA: ensayo clínico aleatorizado; IC 95%: intervalo de confianza o de credibilidad del 95%; NNT: número necesario a tratar; OR: odds ratio.

escenarios previos, aunque no compartan el mismo riesgo basal. Entre ellos podemos distinguir cierta jerarquía de riesgo en función de los tratamientos comparados, de menor a mayor, la comparación Clnh frente a placebo, Clnh frente a CSist y, por último, Clnh y CSist frente a CSist. Por otro lado, la intervención y el efecto analizados en este escenario son, a diferencia de los otros escenarios, a corto plazo. La información de estos estudios proporcionará evidencia directa para elaborar los protocolos de manejo en servicios de urgencias, aunque podría servir como evidencia indirecta para los otros escenarios.

Hay evidencia de baja calidad de que en pacientes asmáticos con asma persistente sin tratamiento de base, el uso de Clnh al inicio de síntomas de exacerbación y durante una semana reduciría la necesidad de requerir CSist; esta evidencia es imprecisa e indirecta (preescolares), por lo que resulta aventurado estimar su magnitud. Asimismo, hay evidencia de moderada calidad de que en pacientes con Clnh de base, duplicar o quintuplicar la dosis al inicio de los síntomas no reduce las exacerbaciones que requieran CSist (recomendación débil en contra). Es posible que el efecto observado refleje la diferente evolución de pacientes con y sin corticoides, sin efecto dosis-respuesta con el aumento de dosis, pero no sabemos si es un efecto a corto plazo o por acumulación de dosis repetidas. Por otra parte, no hemos encontrado evidencia suficiente como para considerar los Clnh intermitentes una alternativa a los Clnh de mantenimiento, en los pacientes que tienen exacerbaciones. Hay que tener en cuenta que en los cuatro ECA en los que se compararon ambas pautas (dos en escolares^{14,19} y dos en preescolares^{28,29}) no se observaron diferencias significativas, pero la dirección del efecto favorecía a los Clnh de mantenimiento.

Hay evidencia de baja calidad de que la terapia SMART (budesonida/formoterol de base y rescate) en comparación con los Clnh de base y BAAC (terbutalina) de rescate en niños/adolescentes entre 12 y 17 años con asma persistente reduce el riesgo de exacerbación grave; habría que tratar a siete pacientes para evitar que uno tuviera una exacerbación grave. No hay evidencia de que en esta población la terapia SMART sea mejor que el uso de asociaciones de Clnh con BAAP de base y BAAC (terbutalina) o formoterol de rescate. Aunque los resultados de la terapia SMART en población adulta apoyan su eficacia, la información existente en población pediátrica sugiere que en pacientes con tratamiento combinado el beneficio sería mucho menor que en los que solo reciben Clnh de base. Debemos tener en cuenta que la indicación de la terapia SMART se plantea en los pacientes que ya reciben tratamiento combinado de base, por lo que la evidencia sobre su eficacia no sería aplicable a los que solo reciben Clnh, salvo que decidamos dar un salto de nivel de tratamiento de base. Asimismo hay que tener en cuenta el alto coste de la combinación respecto al uso de BAAC como tratamiento de rescate (la combinación tiene un precio entre 8 y 40 veces el de los BAAC habituales). Por lo tanto, la terapia SMART sería una opción a considerar en pacientes con tratamiento de base con la combinación Clnh/formoterol (recomendación débil a favor).

Por último, existe evidencia de moderada calidad de que en pacientes menores de 18 años con crisis asmáticas atendidas en urgencias, los Clnh en comparación con placebo reducen el riesgo de ingreso; habría que tratar a nueve

pacientes para evitar un ingreso. En este mismo escenario, los Clnh no han mostrado ser mejores que los CSist (evidencia de baja calidad), mientras que hay evidencia de muy baja calidad de que los Clnh en asociación con CSist reducirían mínimamente el riesgo de ingreso en comparación con el uso aislado de CSist; habría que tratar a 19 pacientes para evitar un ingreso. No está claro si a pacientes que inician síntomas de exacerbación en atención primaria les es aplicable esta evidencia, aunque en aquellos que no estén recibiendo Clnh ni se les ha prescrito aún CSist, sería una opción a considerar, especialmente si consideramos mantenerlos como tratamiento de base (recomendación débil a favor).

Curiosamente, aunque los resultados se han presentado siguiendo el orden jerárquico teórico de riesgo, si observamos el riesgo basal de los grupos control, este no refleja la tendencia esperada, probablemente porque, a mayor riesgo, los grupos control reciben tratamientos de base de mayor nivel.

Resolución del escenario clínico

Considerando toda la información disponible revisamos el plan de acción para nuestro paciente, que incluirá el plan de rescate personalizado en función del tratamiento de base que decidamos recomendarle. Debemos decidir si el paciente requiere o no aumento de nivel de tratamiento de base, asociando un antileucotrieno, escalando a dosis medias de Clnh o bien a una asociación de Clnh con BAAP. A pesar de que el paciente ha tenido exacerbación reciente, no nos parece justificado recurrir a los BAAP, valorando las dudas sobre su seguridad en menores de 12 años. Tampoco optamos por asociar antileucotrienos, considerando las advertencias existentes sobre efectos adversos neuropsiquiátricos³⁰. Por ello, decidimos tratar de identificar barreras para la adherencia al tratamiento y elaborar estrategias para superarlas, o si confiamos que no hay problemas de adherencia, aumentar a dosis medias de Clnh.

En cuanto al plan de acción a dar en el caso de que el paciente inicie síntomas de exacerbación, tenemos dos opciones: recomendar BAAC como terapia de rescate o recurrir a una combinación de Clnh con BAAC o de Clnh con formoterol. Por lo que hemos visto, en los pacientes que ya tienen Clnh de base, aumentar su dosis al inicio de los síntomas no parece beneficioso, pero sí se ha observado beneficio intensificando con Clnh y formoterol en los que ya reciben esta combinación de base, cuando se compara con los que solo reciben Clnh y hacen rescate con BAAC. Habría que considerar las potenciales ventajas de usar un único dispositivo, lo que facilitaría el cumplimiento por las desventajas de su mayor coste y escalada de tratamiento.

Tras interrogar al niño y a la familia y comprobar el consumo de dispositivos de inhalación, no encontramos datos que nos hagan sospechar problemas de adherencia al tratamiento de base. Por ello, decidimos reforzar el cumplimiento y aumentar a dosis medias de Clnh de base. Asimismo, recomendamos seguir utilizando BAAC como tratamiento de rescate, programando una nueva visita para considerar, en el caso de que haya nuevas exacerbaciones u otros indicios de mal control del asma, un aumento del nivel de tratamiento de base, asociando antileucotrienos o pasando a una combinación de Clnh y BAAP; si debemos

recurrir a la combinación, el tratamiento de rescate podría ser con la misma combinación, en el caso de que hayamos optado por formoterol como BAAP, o con un BAAC si hemos optado por otro BAAP.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.06.015>.

Bibliografía

- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2019. Disponible en: <https://ginasthma.org/>.
- SIGN Guideline development group (2019). SIGN158: British guideline on the management of asthma. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Disponible en: <https://www.research.manchester.ac.uk/portal/files/118099257/sign158.pdf>.
- GEMA 5.0. Guía Española para el Manejo del Asma. Disponible en: <https://drive.google.com/file/d/18xQTM3k4H-oiBccstfPEXy8gXuFXQt/view>.
- Alonso-Coello P, Rigau D, Solà I, Martínez García L. La formulación de recomendaciones en salud: el sistema GRADE. *Med Clin (Barc)*. 2013;140:366–73.
- Chong J, Haran C, Chauhan BF, Asher I. Intermittent inhaled corticosteroid therapy versus placebo for persistent asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;7:CD011032, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011032.pub2>.
- Kearns N, Majjers I, Harper J, Beasley R, Weatherall M. Inhaled corticosteroids in acute asthma: a systemic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8:605–17.
- Sobieraj DM, Weeda ER, Nguyen E, Coleman CI, White CM, Lazarus SC, et al. Association of inhaled corticosteroids and long-acting β -agonists as controller and quick relief therapy with exacerbations and symptom control in persistent asthma a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2018;319:1485–96.
- Zhang Y, He J, Yuan Y, Faramand A, Fang F, Ji H. Increased versus stable dose of inhaled corticosteroids for asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2019;49:1283–90.
- Kew KM, Quinn M, Quon BS, Ducharme FM. Increased versus stable doses of inhaled corticosteroids for exacerbations of chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;6:CD007524, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007524.pub4>.
- Jorup C, Lythgoe D, Bisgaard H. Budesonide/formoterol maintenance reliever therapy in adolescent patients with asthma. *Eur Respir J*. 2018;51:1701688.
- Raissy H, Blake K. Temporary increased dose of inhaled corticosteroids in yellow zone, does it work? *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2018;31:107–9.
- Wang G, Zhang X, Zhang HP, Wang L, Kang DY, Barnes PJ, et al. Corticosteroid plus β_2 -agonist in a single inhaler as reliever therapy in intermittent and mild asthma: a proof-of-concept systematic review and meta-analysis. *Respir Res*. 2017;18:203.
- Bisgaard H, Le Roux P, Bjamer D, Dymek A, Vermeulen JH, Hultquist C. Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma. *Chest*. 2006;130:1733–43.
- Camargos P, Affonso A, Calazans G, Ramalho L, Ribeiro ML, Jentszsch N, et al. On-demand intermittent beclomethasone is effective for mild asthma in Brazil. *Clin Transl Allergy*. 2018;8:7.
- Chen AH, Zeng GQ, Chen RC, Zhan JY, Sun LH, Huang SK, et al. Effects of nebulized high-dose budesonide on moderate-to-severe acute exacerbation of asthma in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Respirology*. 2013;18:47–52.
- Estrada-Reyes E, Del Río-Navarro BE, Rosas-Vargas MA, Nava-Ocampo AA. Co-administration of salbutamol and fluticasone for emergency treatment of children with moderate acute asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16:609–14.
- Jackson DJ, Bacharier LB, Mauger DT, Boehmer S, Beigelman A, Chmiel JF, et al. Quintupling inhaled glucocorticoids to prevent childhood asthma exacerbations. *N Engl J Med*. 2018;378:891–901.
- Keskin O, Uluca U, Keskin M, Gogebakan B, Kucukosmanoglu E, Ozkars MY, et al. The efficacy of single-high dose inhaled corticosteroid versus oral prednisone treatment on exhaled leukotriene and 8-isoprostane levels in mild to moderate asthmatic children with asthma exacerbation. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016;44:138–48.
- Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ, Boehmer SJ, Lemanske Jr. RF, Mauger DT, et al. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377:650–7.
- Nuhoğlu Y, Bahçeciler NN, Barlan IB, Başaran MM. The effectiveness of high-dose inhaled budesonide therapy in the treatment of acute asthma exacerbations in children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;86:318–22.
- O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, et al. Inhaled combined budesonide–formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med*. 2018;378:1865–76.
- Papi A, Nicolini G, Boner AL, Baraldi E, Cutrera R, Fabbri LM, et al. Short term efficacy of nebulized beclomethasone in mild-to-moderate wheezing episodes in pre-school children. *Ital J Pediatr*. 2011;37:39.
- Razi CH, Akelma AZ, Harmanci K, Kocak M, Can YK. The addition of inhaled budesonide to standard therapy shortens the length of stay in hospital for asthmatic preschool children: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Int Arch Allergy Immunol*. 2015;166:297–303.
- Sekerel BE, Sackesen C, Tuncer A, Adalioglu G. The effect of nebulized budesonide treatment in children with mild to moderate exacerbations of asthma. *Acta Paediatr*. 2005;94:1372–7.
- Singhi SC, Banerjee S, Nanjundaswamy HM. Inhaled budesonide in acute asthma. *J Paediatr Child Health*. 1999;35:483–7.
- Sumino K, Bacharier LB, Taylor J, Chadwick-Mansker K, Curtis V, Nash A, et al. A pragmatic trial of symptom-based inhaled corticosteroid use in african-american children with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8:176–85.
- Wilson NM, Silverman M. Treatment of acute, episodic asthma in preschool children using intermittent high dose inhaled steroids at home. *Arch Dis Child*. 1990;65:407–10.
- Zeiger RS, Mauger D, Bacharier LB, Guilbert TW, Martinez FD, Lemanske Jr. RF, et al. Daily or intermittent budesonide in preschool children with recurrent wheezing. *N Engl J Med*. 2011;365:1990–2001.
- Papi A, Nicolini G, Baraldi E, Boner AL, Cutrera R, Rossi GA, et al. Regular vs PRN nebulized treatment in wheeze preschool children. *Allergy*. 2009;64:1463–71.
- Benard B, Bastien V, Vinet B, Yang R, Krajcinovic M, Ducharme FM. Neuropsychiatric adverse drug reactions in children initiated on montelukast in real-life practice. *Eur Respir J*. 2017;50:1700148.