

Tratamiento del asma bronquial

Alicia de la Canal

El asma es una enfermedad crónica de las vías respiratorias que se caracteriza por episodios de obstrucción generalizada y variable de las mismas. Estos episodios son reversibles de forma espontánea o con tratamiento; responden a una hiperreactividad bronquial frente a diferentes estímulos y clínicamente cursa con accesos de tos, disnea y sibilancias con períodos intercríticos asintomáticos.

Es fundamental reconocer el carácter de enfermedad crónica inflamatoria tanto por parte de los enfermos como de los profesionales, para plantear un tratamiento y seguimiento continuados y así mejorar la calidad de vida y reducir la mortalidad¹. Este es un aspecto para destacar en los programas de educación tanto del paciente como de su familia.

En esta patología, es necesario tener en cuenta que ocurre un deterioro progresivo de la función pulmonar del paciente, aunque éste se encuentre asintomático. El deterioro es más acelerado si no se inicia la terapéutica en forma temprana^{2,3}.

La inflamación de la vía aérea produce limitación del flujo del aire por la broncoconstricción aguda que se produce, además del edema de la pared de la vía aérea, la formación crónica de taponamientos mucosos y por su acción sobre el remodelado de la pared aérea.

Gracias a estudios de lavados broncoalveolares, biopsias bronquiales y pruebas de broncoprovocación se pudo observar que el mecanismo fisiopatológico del asma crónica persistente está determinado por la presencia en las vías aéreas de diversas células inflamatorias, tales como eosinófilos, linfocitos T, basófilos, mastocitos, macrófagos y neutrófilos que al liberar citoquinas y otros factores determinan los cambios histológicos y funcionales descriptos⁴.

Para un control adecuado del asma, las guías internacionales proponen pautas terapéuticas basadas en la severidad de la enfermedad, que se estimará de acuerdo a la frecuencia de las crisis, los episodios de despertar nocturno y los antecedentes de internaciones y consultas al servicio de emergencia por asma^{1,5}.

La terapia farmacológica está orientada a dos aspectos fundamentales que hemos citado previamente: la inflamación y la broncoconstricción. Por lo tanto, los medicamentos se separan en controladores (mejoran la inflamación) y los aliviadores (mejoran la broncoconstricción) (Tabla 1).

Los Consensos Internacionales (Documento GINA) recomiendan la utilización de corticoides inhalatorios en dosis variables como tratamiento de primera elección para la

prevención de los síntomas y las exacerbaciones de la enfermedad. Estos medicamentos han mostrado su eficacia clínica y la mejoría de la calidad de vida¹.

Debido al riesgo de que la inflamación crónica produzca alteraciones funcionales e histopatológicas permanentes, se propone que la terapia antiinflamatoria con corticoides inhalatorios se inicie en forma precoz. Estas drogas pueden reducir la inflamación, aun cuando no logren suprimirla completamente, explicando el por qué del empeoramiento progresivo de la función pulmonar, aunque menos acelerada, a pesar de haberse instituido el tratamiento. Por otro lado, el papel de los corticoides en la remodelación de la vía aérea no ha podido establecerse claramente.

El documento GINA ha establecido que la terapia farmacológica debe ser individualizada de acuerdo con el grado de severidad de la enfermedad (Tabla 2).

CORTICOIDES INHALATORIOS

Los glucocorticoides actúan sobre receptores específicos localizados en el epitelio y el endotelio de la vía aérea⁶, sitios importantes para el efecto antiinflamatorio de los corticoides inhalatorios.

Las células epiteliales de la vía aérea actúan como reguladoras de la reacción inflamatoria, respondiendo a múltiples mediadores proinflamatorios, tales como las citoquinas, las quimioquinas y otros, que a su vez activan a diferentes factores de transcripción.

El papel principal de los glucocorticoides en la inflamación es la represión de los genes, al inhibir la acetilación de la histona H-4 inducida por IL-1 β y TNF-alfa en las lisinas 8 y 12⁶.

La efectividad de los glucocorticoides inhalatorios fue evidenciada por el Programa de Manejo del Asma Pediátrica

Tabla 1. Medicamentos utilizados para el tratamiento del asma

Medicamentos controladores	Medicamentos aliviadores
Corticoides inhalatorios	β_2 -agonistas de acción corta
Corticoides sistémicos	Anticolinérgicos
β_2 -agonistas de acción prolongada	Corticoides sistémicos
Metilxantinas	Metilxantinas de acción corta
Antileucotrienos	
Cromonas	
Anti-IgE	

(CAMP, por sus siglas en inglés)⁷, en un estudio efectuado en más de 1.000 niños durante cuatro a seis años. Se comparó la efectividad de budesonida, nedocronil y placebo. Los resultados de los niños tratados con budesonida se observan en la Tabla 3.

Dentro de los factores que influyen en la actividad sistémica de los corticoides inhalatorios consideramos su capacidad de deposición intrapulmonar, grado de unión al receptor, volumen de distribución, retención pulmonar y su conjugación lipídica⁸.

Las drogas disponibles (beclometasona, budesonida, fluticasona y ciclesonida) tienen diferencias marcadas de su vida media, volumen de distribución y avidez por el receptor. La fluticasona es significativamente más potente y la ciclesonida ha mostrado gran eficacia con alto volumen de distribución en el pulmón y una larga vida media con mínima supresión suprarrenal⁹.

Un interesante estudio realizado en Dinamarca controló la funcionalidad respiratoria durante diez años en un grupo de pacientes que recibía corticoides inhalatorios y otro grupo que no lo recibía. La declinación del VEF1 fue de 25mL/año en los tratados, comparado con 51 mL/año en quienes no recibían corticoides inhalatorios¹⁰.

BRONCODILADORES

Son medicamentos que producen aumento del diámetro de la vía aérea mediante la relajación del músculo liso bronquial. Pueden ser agrupados en tres tipos:

- 1) β_2 -adrenérgicos.
- 2) Anticolinérgicos.
- 3) Metilxantinas.

β_2 -adrenérgicos

Ejercen su acción por estimulación de los receptores β_2 -adrenérgicos distribuidos en el tracto respiratorio, especialmente en el músculo liso de las vías aéreas. Originan un aumento del adenosin monofosfato cíclico, cuyo efecto relajador del músculo liso produce broncodilatación y vasodilatación, mejora la función mucociliar y modula la liberación de mediadores de mastocitos. A pesar de sus efectos celulares y vasculares, no hay evidencia de que tengan efecto antiinflamatorio. Los agonistas β_2 -adrenérgicos se dividen en aquellos de acción corta, cuyo efecto dura entre cuatro y seis horas, y los de acción prolongada, con una duración de doce horas. En el grupo de acción corta se encuentran el salbutamol, la terbutalina y el fenoterol. En el grupo de acción larga, el formoterol y el salmeterol. Los de acción corta son esenciales en cualquiera de los grados de exacerbaciones. En la Tabla 4 se describe su utilidad en el tratamiento del asma.

Anticolinérgicos

Se utilizan fundamentalmente en el tratamiento de las crisis o exacerbaciones, especialmente asociados con los β_2 -agonistas¹¹. Son broncodilatadores menos potentes que los β_2 -adrenérgicos y su efecto es modesto en el asma estable. Su utilidad como terapia de mantenimiento del asma estable no ha sido establecida.

Los anticolinérgicos actúan a nivel de las vías aéreas centrales inhibiendo el tono vagal a través del antagonismo de los receptores muscarínicos. Bloquean el efecto de la acetilcolina liberada de los nervios colinérgicos sobre el músculo liso y las glándulas de las vías aéreas, produciendo broncodilatación.

Tabla 2. Manejo escalonado del asma

Grado de severidad	Controladores diarios	Opciones terapéuticas
Intermitente	No necesarios	
Persistente leve	Corticoides inhalatorios	Antileucotrienos Teofilina de acción prolongada Cromona
Persistente moderado	Corticoides inhalatorios + β_2 -agonista de acción prolongada	Agregar a los corticoides inhalatorios uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Teofilina de acción prolongada • β_2-agonista oral • Antileucotrieno Aumentar dosis de corticoide inhalado
Persistente severa	Corticoides inhalatorios en dosis altas + β_2 -agonistas de acción prolongada + uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Teofilina de acción prolongada • Antileucotrienos • β_2-agonista oral • Corticoides orales 	

El único anticolinérgico de acción corta es el bromuro de ipratropio. El anticolinérgico de acción larga, el tiotropio, aún no ha sido utilizado para el tratamiento de pacientes con asma.

Metilxantinas

No son broncodilatadores potentes y por lo tanto no se los considera medicamentos de primera línea para el tratamiento del asma.

Las teofilinas de liberación prolongada pueden utilizarse como medicamentos controladores, especialmente en el control del asma nocturna que no mejora con el uso de antiinflamatorios. Inhiben las respuestas, tanto inicial como tardía, originadas por alérgenos. También pueden ser útiles como medicamento adicional en casos de asma persistente severa.

Inhiben en forma inespecífica a la fosfodiesterasa y el antagonismo de los receptores para adenosina. La inhibición de las fosfodiesterasas tipo III y IV relaja el músculo liso en las arterias pulmonares y en las vías aéreas.

La actividad antiinflamatoria e inmunorreguladora resulta de la inhibición de las isoenzimas tipo IV, el aumento de liberación de interleuquina 10, la inhibición de prostaglandinas y el factor de necrosis tumoral, y el aumento de la actividad de la histona deacetilasa, favoreciendo la eficacia de los corticoides¹².

Con la introducción de medicamentos más efectivos, su utilización ha disminuido.

MODIFICADORES DE LEUCOTRIENOS

Los leucotrienos juegan un papel importante en la broncoconstricción (son 1.000 veces más potentes que la histamina), producen edema en la mucosa, incremento en la producción de moco, y favorecen la quimiotaxis de los eosinófilos.

Los leucotrienos se forman a partir del metabolismo enzimático del ácido araquidónico proveniente de la degradación, por fosfolipasas, de los fosfolípidos de la membrana celular. Ejercen sus efectos biológicos a través de la interacción con receptores celulares.

Tabla 3. Resultados del Estudio CAMP (Programa de Manejo del Asma Pediátrica). Tratamiento con corticoides⁷.

- Menor declinación en la relación VEF1/FVC
- Disminución de la hiperreactividad bronquial.
- 43% menos hospitalizaciones.
- 45% menos concurrencias a salas de emergencia.
- 43% menos uso de corticoides orales y β_2 -agonistas.
- Mayor número de días sin asma.

VEF1, volumen espiratorio forzado; FVC, capacidad vital forzada.

Se han desarrollado dos tipos de medicamentos para interferir la cascada inflamatoria de los leucotrienos:

- Los antagonistas de los receptores de leucotrienos.
- Los inhibidores de la enzima 5-lipooxigenasa (Zileuton).

Los compuestos que antagonizan al receptor Cis-LT incluyen: *zafirlukast*, *pranlukast* y *montelukast*; este último posee una mayor afinidad de unión al receptor.

En un estudio, se observó que luego de instilado un alérgeno, tanto los antagonistas de los receptores de leucotrienos como los inhibidores de la 5-lipooxigenasa disminuían el influjo de células inflamatorias hacia las vías aéreas¹³.

También se ha observado que los modificadores de leucotrienos son eficaces en el tratamiento de pacientes con asma crónica, ya que mejoran la función pulmonar, disminuyendo la utilización de drogas de rescate y mejorando el asma nocturna entre 30% y 40%¹⁴.

En los estudios de comparación entre los antagonistas de receptores de leucotrienos con los corticoides inhalatorios, se ha observado una mejoría funcional con estos últimos.¹⁵

En los últimos años, se ha propuesto que en el asma bronquial, la inflamación de las vías aéreas no se limita a las vías centrales, sino que también involucra a las vías aéreas pequeñas. Una ventaja de la administración oral de los *anti-leucotrienos* sería que con ellos sería posible tratar la inflamación de la pequeña vía aérea, habitualmente no accesibles a la terapia inhalatoria.

TERAPIA COMBINADA

Los corticoides inhalatorios constituyen actualmente el pilar del tratamiento del asma y deben ser utilizados en todos los pacientes con asma persistente. Si bien muchos pacientes pueden ser controlados con corticoides inhalatorios solamente, algunos continuarán sintomáticos a pesar del tratamiento. De acuerdo a las guías internacionales de tratamiento¹, estos pacientes se consideran deficientemente controlados y debería optimizarse su tratamiento con algunas de las siguientes opciones:

- a) Aumentar la dosis de corticoides.

Tabla 4. Papel de los β_2 -adrenérgicos en el tratamiento del asma

β_2 -adrenérgicos de acción corta	β_2 -adrenérgicos de acción larga
Son broncodilatadores potentes	Se asocian a los corticoides inhalatorios
Alivian rápidamente los síntomas	El salmeterol comienza su acción a los 60 minutos
Se utilizan en las crisis	El formoterol comienza su acción entre los 5 minutos y 30 minutos
Indicados en el asma del ejercicio	Controla los síntomas nocturnos

- b) Asociar un β_2 de acción prolongada (por ej., formoterol o salmeterol).
- c) Asociar un *antileucotrieno*.
- d) Asociar teofilina.

Se ha observado que en comparación con dosis bajas de corticoides, el empleo de dosis altas no produce una mejoría de la función pulmonar en forma suficiente como para disminuir los síntomas.

En un meta-análisis de 26 estudios en el que se comparó la utilización de dosis bajas, moderadas y altas de corticoides, se arribó a la conclusión de que no es beneficioso duplicar o cuadruplicar la dosis de corticoides inhalatorios en sujetos con asma estable¹⁶. Por ello se recomienda comenzar el tratamiento con dosis moderadas¹¹, ya que dosis de budesonida y beclometasona por encima de 1.500 mg y de fluticasona de 750 mg, son suficientes para inducir una supresión adrenal¹⁷.

Los β_2 -agonistas de acción prolongada producen una relajación del músculo liso, mientras que los corticoides ejercen un efecto antiinflamatorio. Estos últimos, a su vez, pueden aumentar la expresión de los receptores β_2 en las células inflamatorias, superando la desensibilización en respuesta a la exposición crónica de los β_2 -agonistas. Por otro lado, los agonistas de acción prolongada actúan sobre el receptor de los glucocorticoides facilitando la activación de los mismos por los corticoides¹⁸.

La primera publicación sobre la eficacia de la terapia combinada con esteroides inhalatorios y β_2 -agonistas de acción prolongada fue realizada A.P. Greening y col., de Edimburgo, en 1994. En su estudio, con la terapia combinada en 429 pacientes, observó un aumento en el flujo pico matinal, mejoría de los síntomas nocturnos y diurnos y una disminución en el uso de medicamentos de rescate¹⁹.

Más recientemente, el estudio GOAL (*Gaining Optimal Asthma Control*) planteó la posibilidad de controlar el asma incrementando la dosis de salmeterol/fluticasona⁵. Este trabajo, que mostró un mejor control con la combinación de salmeterol/fluticasona que con fluticasona sola, fue el primero en observar que el tratamiento prolongado y continuado mejoraba el control del asma en un 41% de los casos, en relación a los síntomas diurnos y nocturnos, la calidad de vida y en el número de exacerbaciones.

Se acepta que la combinación de un corticoide inhalado con un β_2 -agonista de acción prolongada tiene mejores resultados que duplicar la dosis de corticoide en el asma severa y moderada²⁰.

Los antagonistas de los leucotrienos son un grupo de medicamentos destinados a disminuir la inflamación durante el tratamiento del asma.

Un meta-análisis que incluyó doce estudios en adultos y uno en niños halló que los antagonistas de los leucotrienos a dosis dos a cuatro veces mayores que las utilizadas en forma rutinaria, combinados con esteroides, resultaron en

una disminución del número de pacientes con exacerbaciones que requirieran corticoides sistémicos para su control^{21,22}. Ducharme efectuó una revisión de 5895 pacientes en quienes se comparó el agregado de β_2 -agonistas o antileucotrienos, a la terapia de corticoides inhalatorios. La adición de los primeros resultó superior para prevenir exacerbaciones que requirieran corticoides sistémicos, mejorando los síntomas y disminuyendo el uso de β_2 -agonistas de rescate²³. De acuerdo a lo observado por D. Evans y col.²⁴ en un estudio a doble ciego, aleatorio y controlado con placebo, el agregado de teofilina a los corticoides inhalatorios puede ser beneficioso. En este estudio, un grupo de pacientes recibió 400 mg de budesonida inhalada con 250 mg a 375 mg de teofilina, y otro grupo 800 mg de budesonida inhalada. En el primer grupo se observó una mejoría en la capacidad vital y en VEF1, al igual que una reducción del uso de β_2 -agonistas y una menor variabilidad del flujo pico. En síntesis, el agregado de formoterol o salmeterol a los corticoides inhalatorios produce una mejoría en la función pulmonar y el control de los síntomas, así como también una disminución en el empleo de medicamentos de rescate. Aunque el agregado de antileucotrienos puede mejorar el control del asma en pacientes que continúan sintomáticos, parecería que la adición de β_2 -agonistas de acción prolongada produce, comparativamente, un mejor control.

NUEVAS PERSPECTIVAS EN EL TRATAMIENTO DEL ASMA

Los corticoides inhalatorios están considerados como la terapia más efectiva para el manejo del asma persistente, desde el grado leve hasta el severo. El agregado de broncodilatadores β_2 -agonistas de acción prolongada permite el uso de corticoides inhalatorios a dosis más bajas, manteniendo el control del asma. Esta combinación se recomienda para el manejo del asma de grado moderado a severo¹.

Para los pacientes que han desarrollado resistencia fisiológica a los corticoides, en quienes la administración de dosis elevadas por vía inhalatoria puede producir efectos secundarios, existe la posibilidad de utilizar los anticuerpos anti-IgE. La IgE es la inmunoglobulina efectora de las reacciones alérgicas, que una vez sintetizada se une a receptores expresados en la superficie de algunas células. Se reconocen dos tipos de receptores:

- a) Receptor de alta afinidad, presente en mastocitos y basófilos, y en algunos monocitos y eosinófilos.
- b) Receptor de baja afinidad, expresado en monocitos, linfocitos B, plaquetas y eosinófilos.

La IgE se une a su receptor a través de una interacción de alta afinidad. El entrecruzamiento de dos o más moléculas de IgE en la superficie de mastocitos y basófilos lleva a la degranulación de estas células, la liberación de sustancias vasoactivas, la producción de citoquinas y la formación de mediadores lipídicos.

En estudios realizados *in vivo* con un anticuerpo anti-IgE (omalizumab) se observó una disminución de más del 95% de los receptores de alta afinidad para IgE en los basófilos y en las células dendríticas, así como una menor degranulación de los basófilos²⁵.

La Administración Nacional de Alimentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés), aprobó en junio de 2003 el omalizumab para ser utilizado en pacientes con:

- Asma persistente, moderada a severa.
- Edad mayor de 12 años.
- Persistencia de síntomas a pesar del tratamiento con corticoides inhalatorios.

En un estudio, 3143 pacientes previamente tratados con corticoides inhalatorios, recibieron omalizumab o placebo. Se observó que la administración de anti IgE fue más efectiva que el uso de placebo, mostrando una disminución de la dosis de corticoides inhalatorios y una reducción de las

exacerbaciones. Sin embargo, se consideró también el alto costo de la medicación²⁶.

Otra línea de investigación, por el momento probada en animales de laboratorio, ha puesto el foco en anticuerpos monoclonales anti-IL 4, anti-IL 5 y anti-IL 13. Estos experimentos sugieren que es posible neutralizar la respuesta inmune mediada por interleuquinas, quedando por establecer si la administración a largo plazo produciría una mejoría de los síntomas del asma y de la hiperreactividad bronquial.

A pesar de la gran variedad de medicamentos que existe para controlar la inflamación de las vías aéreas, el asma sigue siendo tratada de manera insuficiente. Un estudio efectuado en Latinoamérica, por ejemplo, mostró que entre los pacientes con asma, solamente el 5% la consideraba una enfermedad crónica inflamatoria. El uso de corticoides inhalatorios en estos países varía entre 5% y 20%.

REFERENCIAS

- 1- Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Rev. 2002. [Bethesda, Md.] : National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, [2002]. (NIH publication; no. 02-3659).
- 2- James AL, Palmer LJ, Kicic E, et al. Decline in lung function in the Busselton Health Study: the effects of asthma and cigarette smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(2):109-14.
- 3- O'Byrne PM, Pedersen S, Busse WW, et al. Effects of early intervention with inhaled budesonide on lung function in newly diagnosed asthma. *Chest* 2006;129(6):1478-85.
- 4- Vignola AM, Mirabella F, Costanzo G, et al. Airway remodeling in asthma. *Chest* 2003;123(3 Suppl):417S-22S.
- 5- Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(8):836-44.
- 6- McKay LI, Cidlowski JA. Molecular control of immune/inflammatory responses: interactions between nuclear factor-kappa B and steroid receptor-signaling pathways. *Endocr Rev* 1999;20(4):435-59.
- 7- Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000;343(15):1054-63.
- 8- Kelly HW. Comparative potency and clinical efficacy of inhaled corticosteroids. *Respir Care Clin N Am* 1999 Dec;5(4):537-53.
- 9- Lipworth BJ. Adrenal suppression with inhaled corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87(5):359-61.
- 10- Lange P, Scharling H, Ulrik CS, et al. Inhaled corticosteroids and decline of lung function in community residents with asthma. *Thorax* 2006;61(2):100-4.
- 11- Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: a systematic review with meta-analysis. *Thorax* 2005;60(9):740-6. Errata en: *Thorax* 2006;61(3):274 y *Thorax* 2006;61(5):458
- 12- Barnes PJ. Theophylline: new perspectives for an old drug. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 Mar 15;167(6):813-8.
- 13- Calhoun WJ, Lavins BJ, Minkwitz MC, et al. Effect of zafirlukast (Accolate) on cellular mediators of inflammation: bronchoalveolar lavage fluid findings after segmental antigen challenge. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 May;157(5 Pt 1):1381-9.
- 14- Suissa S, Dennis R, Ernst P, et al. Effectiveness of the leukotriene receptor antagonist zafirlukast for mild-to-moderate asthma. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;126(3):177-83.
- 15- Malmstrom K, Rodriguez-Gomez G, Guerra J, et al. Oral montelukast, inhaled beclomethasone, and placebo for chronic asthma. A randomized, controlled trial. *Montelukast/Beclomethasone Study Group. Ann Intern Med* 1999;130(6):487-95.
- 16- Powell H, Gibson PG. High dose versus low dose inhaled corticosteroid as initial starting dose for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2): CD004109.
- 17- Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999;159(9):941-55
- 18- Barnes PJ. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting beta2-agonists and corticosteroids. *Eur Respir J* 2002;19(1):182-91.
- 19- Greening AP, Ind PW, Northfield M, et al. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. *Allen & Hanburys Limited UK Study Group. Lancet* 1994 Jul;344(8917):219-224.
- 20- Calhoun WJ, Lavins BJ, Minkwitz MC, et al. Effect of zafirlukast (Accolate) on cellular mediators of inflammation: bronchoalveolar lavage fluid findings after segmental antigen challenge. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 May;157(5 Pt 1):1381-9.
- 21- Suissa S, Dennis R, Ernst P, et al. Effectiveness of the leukotriene receptor antagonist zafirlukast for mild-to-moderate asthma. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;126(3):177-83.
- 22- Malmstrom K, Rodriguez-Gomez G, Guerra J, et al. Oral montelukast, inhaled beclomethasone, and placebo for chronic asthma. A randomized, controlled trial. *Montelukast/Beclomethasone Study Group. Ann Intern Med* 1999;130(6):487-95.
- 23- Ducharme FM, Lasserson TJ, Cates CJ. Long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD003137
- 24- Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, et al. A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma. *N Engl J Med* 1997;337(20):1412-8.
- 25- Prussin C, Griffith DT, Boesel KM, et al. Omalizumab treatment downregulates dendritic cell FcεpsilonRI expression. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112(6):1147-54.
- 26- Walker S, Monteil M, Phelan K, et al. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2): CD003559.