

# Consenso sobre tratamiento del asma en pediatría

Grupo de trabajo para el Consenso sobre Tratamiento del Asma Infantil:

J.A. Castillo Laita<sup>a</sup>, J. De Benito Fernández<sup>b</sup>, A. Escribano Montaner<sup>c</sup>, M. Fernández Benítez<sup>d</sup>, S. García de la Rubia<sup>e</sup>, J. Garde Garde<sup>d</sup>, L. García-Marcos<sup>c,d,e</sup> (Coordinador), C. González Díaz<sup>b</sup>, M. Ibero Iborra<sup>d</sup>, M. Navarro Merino<sup>c</sup>, C. Pardos Martínez<sup>a</sup>, J. Pellegrini Belinchon<sup>e</sup>, J. Sánchez Jiménez<sup>c</sup>, J. Sanz Ortega y J.R. Villa Asensi<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap). <sup>b</sup>Sociedad Española de Urgencias de Pediatría (SEUP). <sup>c</sup>Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP). <sup>d</sup>Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergia Pediátrica (SEICAP). <sup>e</sup>Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y de Atención Primaria (SEPEAP). España.

## INTRODUCCIÓN

### Epidemiología

La epidemiología del asma en España se conoce bien en los niños de más de 6 años, pero no hay estudios por debajo de esa edad. A diferencia de los países sajones, la prevalencia del asma en España es relativamente baja: aproximadamente un 9% de los niños de 13-14 años reconocen haber tenido síntomas durante el año anterior, y el 10% de padres de niños de 6-7 años informan que sus hijos han padecido sibilancias en el mismo período. Esta prevalencia ha permanecido constante en los niños mayores entre 1994 y 2002, mientras que ha aumentado ostensiblemente (de 7 a 10%) en los niños de 6-7 años. Las sibilancias graves son mucho menos frecuentes en ambas edades (en torno al 2%) aunque también han aumentado en el grupo de 6-7 años, mientras se mantienen en el grupo de 13-14 años. En estas edades, parece existir una mayor prevalencia y gravedad del asma en las zonas costeras con respecto a la meseta<sup>1-3</sup>.

### Definición

El asma, en especial en la edad pediátrica, es probablemente un síndrome en el sentido clásico del término<sup>4</sup>. Es decir, un trastorno caracterizado por síntomas y signos similares, pero de etiología no bien especificada. Por ello es muy difícil enunciar una definición exacta de esta enfermedad.

Desde un punto de vista práctico, la definición más operativa para los pediatras puede ser la del III Consen-

so Internacional Pediátrico<sup>5</sup> que define asma como la existencia de "sibilancias recurrentes y/o tos persistente en una situación en la que el asma es probable y se han descartado otras enfermedades menos frecuentes". Esta definición es más adecuada para el niño lactante y preescolar, en los que en muy pocas ocasiones se puede aplicar una definición más restrictiva de asma, como la siguiente:

"El asma es una enfermedad que se caracteriza clínicamente por episodios de sibilancias, disnea, tos y opresión torácica; fisiológicamente por procesos de obstrucción (generalmente reversible) de las vías aéreas e hiperreactividad bronquial; histológicamente por inflamación crónica de la vía aérea, en la que desempeñen un papel destacado determinadas células y mediadores; e inmunológicamente, en muchos casos, por la producción de anticuerpos IgE frente a algunos alérgenos ambientales". Ninguno de estos hechos es específico ni obligatorio del asma.

En este documento, se pretende distinguir entre "sibilancias recurrentes" y "asma", dejando el último término para aquellas situaciones en las que se dan las circunstancias antes mencionadas.

### Sibilancias recurrentes: fenotipos

Aunque la fisiopatología del asma en la infancia está lejos de ser comprendida, parecen existir diferentes fenotipos clínicos de esta enfermedad que han sido bien caracterizados en diversas cohortes en varios países<sup>6-17</sup>. Son grupos heterogéneos con un componente común carac-

**Correspondencia:** Dr. L. García-Marcos  
Instituto de Salud Respiratoria. Universidad de Murcia.  
Campus Ciencias de la Salud. 30120 El Palmar. Murcia. España.  
Correo electrónico: lgmarcos@um.es

Recibido en junio de 2007.  
Aceptado para su publicación en junio de 2007.

terizado por obstrucción bronquial recurrente con sibilancias. Aún con cierta cautela, es posible aplicar estos fenotipos a la población española. Este documento pretende establecer la mejor pauta de tratamiento para cada fenotipo de acuerdo con las evidencias científicas disponibles. La definición exacta de estos fenotipos es, por consiguiente, básica:

1. Sibilancias precoces transitorias:

a) El primer episodio se inicia generalmente antes de primer año y tiende a desaparecer a los 3 años. Supone entre el 40 y 60 % de todos los casos de sibilancias recurrentes del lactante.

b) No son atópicas (IgE total normal y/o pruebas cutáneas y/o IgE específica negativas, junto con ausencia de antecedentes personales o familiares atópicos).

c) Función pulmonar disminuida al nacimiento que mejora con el tiempo, aunque sus valores medios persisten bajos a los 16 años<sup>17</sup>.

d) Estudios de hiperreactividad bronquial y variabilidad del flujo espiratorio máximo (PEF) a los 11 años negativos.

e) Factores de riesgo: tabaquismo materno durante la gestación, sexo varón, prematuridad, convivencia con hermanos mayores y/o asistencia a guardería.

2. Sibilancias persistentes no atópicas:

a) Comienzan antes de los 3 años de vida (generalmente antes del primero y en relación con una bronquiolitis por virus respiratorio sincitial) y siguen persistiendo a los 6 años. Suponen alrededor de un 20% de las sibilancias recurrentes del lactante.

b) Afectan por igual a ambos sexos.

c) IgE total normal y pruebas cutáneas negativas, sin estigmas ni antecedentes familiares atópicos.

d) La función pulmonar es normal al nacimiento y disminuida a los 6 y a los 11 años. Existe una buena respuesta al broncodilatador. Presentan hiperreactividad bronquial que va disminuyendo con la edad.

e) Suelen desaparecer a los 13 años.

3. Sibilancias atópicas:

a) Suponen alrededor del 20% y el primer episodio suele aparecer después del año.

b) Predominio en varones.

c) IgE total elevada y/o pruebas cutáneas positivas, generalmente con rasgos y antecedentes familiares atópicos.

d) Función pulmonar normal al nacer con descenso hasta los 6 años, y posterior estabilización por debajo de la normalidad.

e) Existe hiperreactividad bronquial.

f) Suelen persistir a los 13 años.

## Predicción del fenotipo asmático

Desde un punto de vista práctico, es importante intentar clasificar a un determinado niño que comienza en los primeros años con episodios sibilancias en un determinado fenotipo, con el fin de establecer un pronóstico. Los niños que presentan sibilancias recurrentes frecuentes por debajo de 3 años y cumplen al menos un criterio mayor o dos de los tres menores indicados a continuación, tendrá una probabilidad alta de padecer en el futuro un asma persistente atópica basándose en el algoritmo *Índice Predictivo de Asma (IPA)*<sup>18</sup>.

1. Criterios mayores:

a) Diagnóstico médico de asma en alguno de los padres.

b) Diagnóstico médico de eccema atópico.

2. Criterios menores:

a) Presencia de rinitis alérgica diagnosticada por un médico (a los 2-3 años).

b) Sibilancias no relacionadas con resfriados.

c) Eosinofilia en sangre periférica igual o superior al 4%.

Los niños que cumplen el IPA, al llegar a los 6-13 años, tienen un riesgo 4,3 a 9,8 veces superior (*odds ratio*, OR) de tener asma activo que los que presentan un índice negativo. A la edad de 6 años el IPA tiene un valor predictivo positivo del 47% (probabilidad de los niños con IPA positivo de tener asma en la edad escolar) y un valor predictivo negativo del 91% (probabilidad de que los niños con IPA negativo no tengan asma en la edad escolar).

Estudios recientes han demostrado que la presencia de IgE específica frente al huevo durante el primer año de vida es un indicador de enfermedad atópica, siendo el principal y más precoz marcador serológico de una posterior sensibilización a alérgenos inhalantes y de desarrollo de patología alérgica respiratoria. Además, cuando la sensibilización al huevo se asocia a eccema atópico la probabilidad de presentar a los 4 años patología alérgica respiratoria se eleva al 80%<sup>19-21</sup>.

## VALORACIÓN DEL NIÑO CON SIBILANCIAS RECURRENTE

### Menores de 3 años

Las sibilancias son un signo muy frecuente en este grupo de edad y aparecen en una gran cantidad de procesos con manifestaciones clínicas similares pero que varían en su etiología, pronóstico y respuesta al tratamiento.

Por otro lado, determinados datos clínicos como el inicio de la sintomatología en el período neonatal, falta de medro, síntomas relacionados con la alimentación, vómi-

tos, anomalías cardiovasculares, o historia familiar de enfermedad pulmonar sugieren una etiología diferente al asma. En el análisis de los posibles diagnósticos diferenciales resulta útil la separación por grupos de edad. Teniendo en cuenta que puede haber superposición entre los grupos, la división sólo debe servir de guía orientativa (tabla 1). La valoración conjunta de todos estos datos es lo que va a ayudar a orientar la actuación del pediatra (tabla 2).

En los niños con episodios recurrentes de sibilancias, en cuya historia o exploración clínica no existan datos que sugieran la existencia de otra patología subyacente, el número de exploraciones complementarias que se necesitan es bastante limitado. Se recomienda una radiografía simple de tórax y, en aquellos sin criterios mayores de IPA, recuento de eosinófilos y detección de criterios de atopia.

### Mayores de 3 años

#### Valoración clínica

La historia clínica debe ir encaminada a esclarecer los aspectos más importantes relacionados con el asma, en especial en lo referente al diagnóstico diferencial (tabla 1). Deben constatar los síntomas y signos y las características de las crisis, valorar los periodos intercrisis e identificar los factores precipitantes y agravantes.

#### Valoración funcional

La exploración funcional respiratoria sirve para confirmar el diagnóstico de asma, cuantificar la gravedad de la enfermedad, monitorizar la evolución y objetivar la respuesta al tratamiento. En los niños colaboradores debe

TABLA 1. **Procesos más frecuentes distintos del asma que pueden presentarse con sibilancias en el niño**

<p><b>Recién nacidos y lactantes muy pequeños (0-3 meses)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Displasia broncopulmonar</li> <li>- Anomalías congénitas de la región laríngea (laringomalacia, parálisis de cuerdas vocales, angiomas laríngea, quistes, tumores)</li> <li>- Anomalías congénitas de la tráquea y vías aéreas de mayor calibre (traqueomalacia, broncomalacia, estenosis traqueal o bronquial, fistula traqueoesofágica)</li> <li>- Anillos vasculares o membranas laríngeas</li> </ul> <p><b>Lactantes mayores (3-12 meses)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Croup</li> <li>- Reflujo gastroesofágico/aspiración</li> <li>- Fibrosis quística</li> <li>- Anomalías cardíacas</li> </ul> <p><b>Niños mayores de 1 año</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aspiración de cuerpo extraño</li> <li>- Discinesia ciliar primaria</li> <li>- Bronquiolitis obliterante</li> <li>- Anomalías congénitas del pulmón y de las vías aéreas</li> <li>- Disfunción de cuerdas vocales (adolescentes)</li> </ul>
---

Todas las patologías son posibles a cualquier edad.

realizarse mediante espirometría forzada que, por su sencillez y coste, es la prueba principal para objetivar la obstrucción bronquial. No se recomienda la utilización de medidores portátiles del PEF para el diagnóstico funcional de asma. En los niños no colaboradores se pueden utilizar otras pruebas, como pletismografía corporal, oscilometría por impulsos, resistencias por oclusión o compresión toracoabdominal.

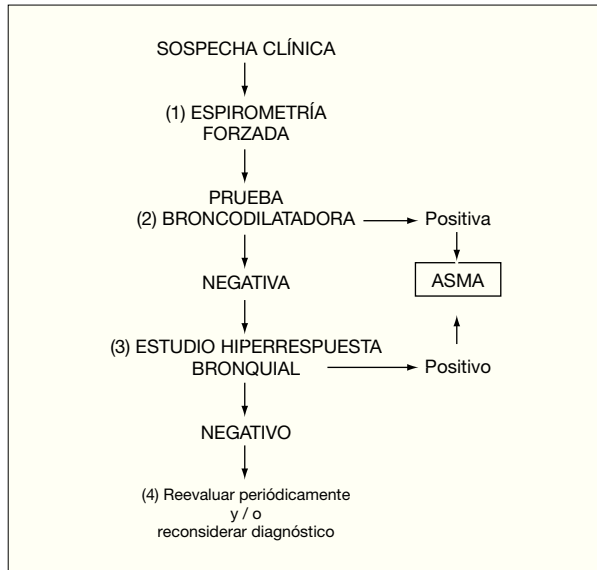
Se debe estudiar la reversibilidad de la obstrucción bronquial y/o el grado de hiperrespuesta. Para ello se uti-

TABLA 2. **Características diferenciales entre las sibilancias recurrentes-asma y otros diagnósticos**

	Sibilancias recurrentes-asma	Otros diagnósticos
<b>Historia</b>		
Edad de comienzo	Lactante-preescolar	Cualquier edad o al nacer (precoz)
Patrón de crisis	Episódicas	Síntomas continuos
Relación con ingesta	No relacionado	Posible
Crecimiento y desarrollo	Normal	Falta de medro
Antecedentes personales de atopia	Posible	No relacionado
Antecedentes familiares de atopia	Posible	No relacionado
Respuesta a AA-β <sub>2</sub> AC o GCI	Posible	No respuesta
<b>Examen físico</b>		
Desnutrición/fallo de medro	No	Posible
Otitis/sinusitis de repetición	No	Posible
Deformidad tórax	No	Posible
Sibilancias	Generalizados	Posiblemente localizados
Ruidos respiratorios disminuidos	Generalizados	Posiblemente localizados
Auscultación cardíaca	Normal	Normal/patológica
<b>Radiografía de tórax</b>	Normal, atrapamiento aéreo generalizado, sin infiltrados	Posible atrapamiento aéreo localizado, infiltrados extensos, anomalías en la silueta cardíaca, etc.

Modificada de Martínez y Godfrey<sup>164</sup>.

AA-β<sub>2</sub>AC: agonista β<sub>2</sub>-adrenérgico de corta duración; GCI: glucocorticoide inhalado.



**Figura 1.** Algoritmo para el diagnóstico de asma (modificado de<sup>22</sup>).

liza la prueba de broncodilatación y de hiperrespuesta bronquial inespecífica (metacolina, ejercicio, etc.) (ver algoritmo diagnóstico en la fig. 1)<sup>22</sup>.

1. Prueba broncodilatadora:

a) Debe constituir una exploración habitual en todo niño con sospecha de asma, incluso cuando el volumen forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) sea normal.

b) Consiste en realizar una espirometría forzada basal y repetirla a los 15 min de haber administrado un agonista β<sub>2</sub>-adrenérgico inhalado de corta duración (salbutamol 400 μg = 4 pulsaciones, o equivalente de terbutalina).

c) Hay distintos métodos o índices para expresar la respuesta broncodilatadora. De ellos, el más utilizado es el cambio porcentual respecto al valor inicial en el FEV<sub>1</sub>; es decir:  $\Delta\% = [(FEV_1 \text{ post} - FEV_1 \text{ pre}) / FEV_1 \text{ pre}] \times 100$ . Se considera positivo un incremento del FEV<sub>1</sub> de un 12% sobre el basal o un 9% sobre el teórico<sup>8</sup> (Evidencia C)<sup>23</sup>. Una función pulmonar normal con prueba broncodilatadora negativa no excluye el diagnóstico de asma.

2. Hiperrespuesta bronquial:

a) Se valora mediante las pruebas de provocación bronquial inespecífica y/o específica (a alérgenos). Habitualmente no son necesarias para el diagnóstico y seguimiento del niño asmático, pero en ocasiones pueden ser muy útiles.

**Valoración alérgica**

El objetivo de esta valoración es determinar si existe un alérgeno o alérgenos relevantes implicados en la patolo-

gía del niño con asma. De este modo se podrían adoptar las adecuadas medidas de prevención.

La técnica fundamental en esta valoración son las pruebas cutáneas: el *prick test* (sencillo, rápido y seguro) que ocasiona algunos falsos negativos, por lo que ante una clínica sugestiva pueden estar indicadas otras pruebas, como la intradermorreacción. En ocasiones es preciso complementarlas con otras técnicas diagnósticas como la determinación de IgE antígeno específica (RAST o ImmunoCAP®). Otras veces puede ser necesaria la prueba de provocación bronquial específica, con el fin de detectar el alérgeno desencadenante implicado.

La positividad de unas pruebas cutáneas o una determinación de IgE específica sólo indica sensibilización alérgica.

**Valoración de la inflamación**

Cada vez con mayor frecuencia, se empiezan a utilizar los valores de algunos marcadores de la inflamación para el diagnóstico y, sobre todo, para el seguimiento y control del tratamiento del paciente con asma. Empieza a estar muy extendido el uso del óxido nítrico en aire exhalado (ONE), cuya determinación, desde hace poco tiempo, puede hacerse de forma fácil y ambulatoria<sup>24</sup>. La medición de mediadores de la inflamación en ese aire exhalado, como interleucinas o interferón gamma, se realiza solamente con fines de investigación.

El recuento de eosinófilos en esputo, el análisis del condensado del aire exhalado y la determinación de ONE pueden servirnos para valorar, mediante métodos no invasivos, la inflamación de las vías aéreas. Los niveles de ONE están elevados en pacientes con asma alérgica en comparación con controles sanos, en especial cuando el asma no está controlada, y se reduce mediante el tratamiento con corticoides inhalados. Ninguno de los marcadores citados es diagnóstico de una enfermedad determinada. En la actualidad se está evaluando su posible utilidad para ajustar un tratamiento óptimo.

Las concentraciones de ONE se miden en ppb (partes por billón). Existen diferencias en las cifras de referencia que varían según las publicaciones. Cifras de ONE < 25 ppb en asmáticos asintomáticos justificarían la reducción de los corticoides inhalados y, en pacientes sintomáticos, podrían sugerir la posibilidad de otras causas no alérgicas (rinosinusitis, reflujo gastroesofágico, etc.). Cifras de ONE > 45-50 ppb en pacientes asintomáticos no implican obligatoriamente la necesidad de un aumento terapéutico, ni predicen una próxima exacerbación. En pacientes sintomáticos puede significar: dosis inadecuada de corticoides inhalados, incumplimiento del tratamiento o mala técnica de inhalación; y justificarían la necesidad de aumentar las dosis de estos fármacos. Muy rara vez indica una verdadera resistencia al tratamiento con corticoides inhalados<sup>25,26</sup>.

TABLA 3. **Pulmonary Score** para la valoración clínica de la crisis de asma\*

Puntuación	Frecuencia respiratoria		Sibilancias	Uso de músculos accesorios-esternocleidomastoideo
	< 6 años	≥ 6 años		
0	< 30	< 20	No	No
1	31-45	21-35	Final espiración (estetoscopio)	Incremento leve
2	46-60	36-50	Toda la espiración (estetoscopio)	Aumentado
3	> 60	> 50	Inspiración y espiración, sin estetoscopio**	Actividad máxima

El uso de músculos accesorios se refiere sólo al esternocleidomastoideo, que es el único músculo que se ha correlacionado bien con el grado de obstrucción.

\*Se puntúa de 0 a 3 en cada uno de los apartados (mínimo 0, máximo 9).

\*\*Si no hay sibilancias y la actividad del esternocleidomastoideo está aumentada puntuar el apartado sibilancias con un 3.

## TRATAMIENTO DEL EPISODIO AGUDO EN PEDIATRÍA

### Consideraciones generales

1. El abordaje terapéutico del episodio agudo dependerá de su gravedad.

2. En los escasos protocolos existentes en el lactante, la utilización de fármacos se fundamenta en la experiencia clínica extrapolando los datos obtenidos en los niños más mayores.

3. Sería recomendable que los centros de salud dispusieran de un pulsioxímetro para mejorar la valoración de la gravedad de la crisis de asma.

4. A la hora de tratar el episodio agudo debe tenerse en cuenta:

- a) El tiempo de evolución de la crisis.
- b) La medicación administrada previamente.
- c) El tratamiento de mantenimiento que esté recibiendo.
- d) La existencia de enfermedades asociadas.

5. Las crisis leves y moderadas pueden tratarse en Atención Primaria.

6. Deberá derivarse al niño a Urgencias Hospitalarias cuando haya:

- a) Crisis grave.
- b) Sospecha de complicaciones.
- c) Antecedentes de crisis de alto riesgo.
- d) Imposibilidad de seguimiento adecuado.
- e) Falta de respuesta al tratamiento.

7. Hay que modificar las dosis de los fármacos y los tiempos de administración en relación a la gravedad de la crisis y a la respuesta al tratamiento.

### Valoración de la gravedad

La valoración de una crisis asmática se basa fundamentalmente en criterios clínicos, entre los cuales destacan la frecuencia respiratoria, presencia de sibilancias y existencia de retracciones del esternocleidomastoideo, varia-

bles que recoge el *Pulmonary Score* (PS) (tabla 3)<sup>27,28</sup>. Esta escala de valoración clínica tiene como ventajas su sencillez y aplicabilidad a todas las edades. La saturación de oxígeno determinada mediante pulsioximetría (SpO<sub>2</sub>), contribuye de manera importante a completar la estimación de la gravedad del episodio.

En la práctica, los síntomas, y la SpO<sub>2</sub> se valoran conjuntamente y permiten clasificar a la crisis asmática en leve, moderada y grave (tabla 4).

### Fármacos

#### β<sub>2</sub>-adrenérgicos de acción corta

Constituyen la primera línea de tratamiento. La vía inhalatoria es la de elección por su mayor efectividad y menores efectos secundarios (Evidencia A).

1. El sistema de inhalador presurizado con cámara espaciadora es tan efectivo, si no más, que los nebulizadores en el tratamiento del episodio agudo de asma<sup>29-31</sup> (Evidencia A).

2. Las dosis recomendadas de broncodilatador dependen de la gravedad de las crisis y de la respuesta a las dosis iniciales. El broncodilatador debe administrarse en tandas de 2-10 pulsaciones de 100 µg de salbutamol hasta conseguir respuesta. En las crisis leves una tanda de 2-4 pulsaciones puede ser suficiente y en las crisis graves puede ser necesario administrar hasta 10 pulsaciones<sup>32,33</sup>.

TABLA 4. **Tabla valoración global de la gravedad de la crisis integrando el *Pulmonary Score* y la saturación de oxígeno**

	PS	SpO <sub>2</sub>
Leve	0-3	> 94%
Moderada	4-6	91-94%
Grave	7-9	< 91%

En caso de discordancia entre la puntuación clínica y la saturación de oxígeno se utilizará el de mayor gravedad.

PS: *pulmonary score*, SpO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno.

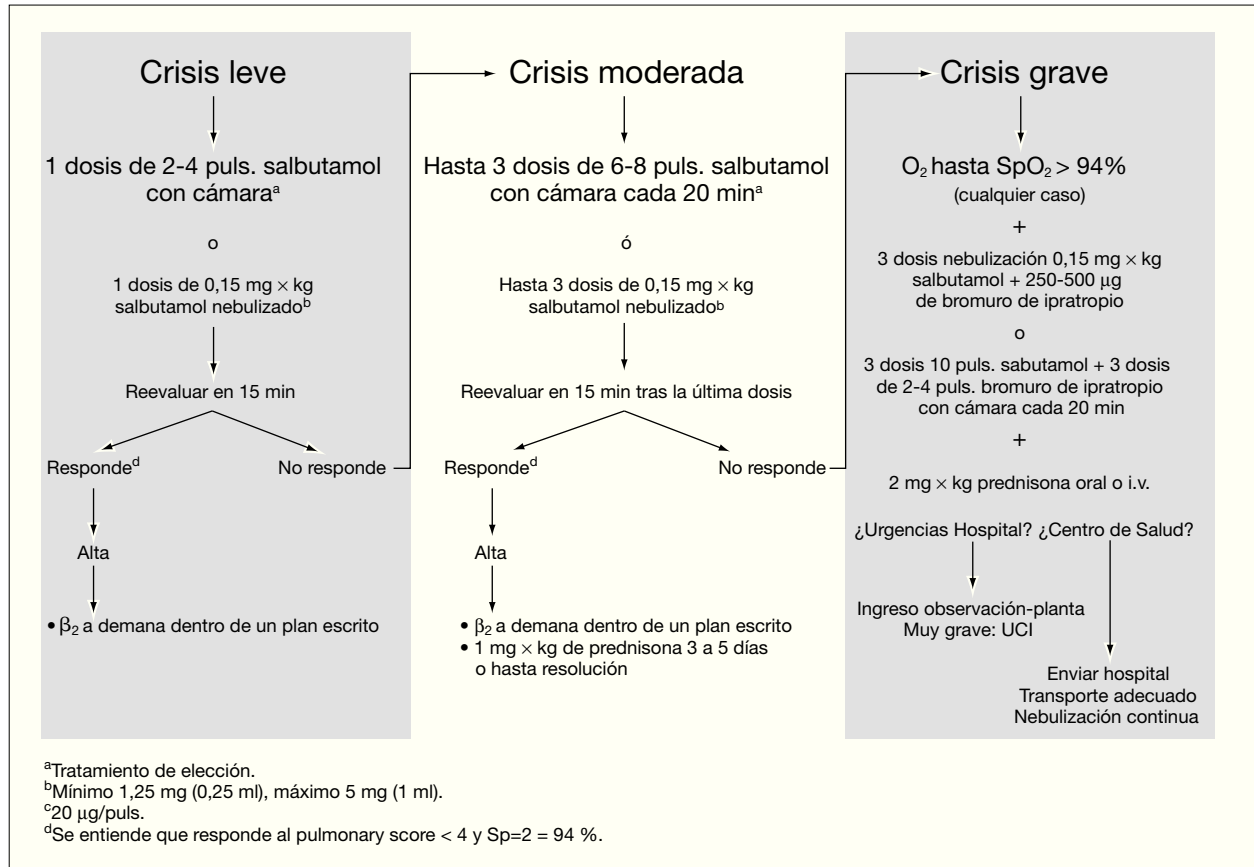


Figura 2. Tratamiento del episodio agudo de asma en pediatría.

3. Todas estas recomendaciones no se pueden aplicar al asma de riesgo vital que debe ser tratado con broncodilatadores nebulizados<sup>32,33</sup>.

**Bromuro de ipratropio**

En algunos estudios se ha mostrado útil asociado a los agonistas β<sub>2</sub> de acción corta en las crisis moderadas y graves, aunque el beneficio es mayor en el niño con asma grave<sup>34-36</sup>. La evidencia de su uso en lactantes es limitada y contradictoria<sup>37-40</sup>. La dosis nebulizada es de 250 µg/4-6 h en menores de 30 kg y 500 µg/4-6 h en mayores 30 kg. La dosis con cámara es de 40-80 µg (2-4 pulsaciones)<sup>41</sup>. El efecto máximo, que no se mantiene, se da en las primeras dosis, por lo que sólo debe usarse en las primeras 24-48 h.

**Corticoides**

Han mostrado su beneficio cuando se usan precozmente<sup>42,43</sup> (Evidencia B) siendo la vía oral la de elección, frente a la parenteral<sup>44,45</sup>. No existen aún evidencias suficientes para utilizar los corticoides inhalados en las crisis agudas<sup>46-48</sup> (Evidencia B). Deben administrarse en todas las crisis moderadas y graves, y también en las crisis leves, donde normalmente no están indicados, si con la administración de broncodilatadores no se consigue una

mejoría mantenida (necesidad de β<sub>2</sub>-adrenérgicos de acción corta antes de 4 h) o el niño tiene antecedentes de crisis graves. La dosis recomendada es de 1-2 mg/kg/día (máximo 60 mg) durante 3 a 5 días o hasta la resolución, suspendiéndose sin reducción de dosis si su administración se mantiene menos de 10 días.

**Antibióticos**

La mayoría de estos episodios son debidos a infecciones virales, por lo que la administración de antibióticos debe ser excepcional.

**Tratamiento del episodio agudo**

- Oxígeno en todos los pacientes con SpO<sub>2</sub> ≤ 94%.
- Broncodilatadores de acción corta a demanda, preferentemente utilizando un inhalador presurizado (IP) más espaciador, y corticoides sistémicos, al menos en todas las crisis moderadas y graves.
- El algoritmo de tratamiento del episodio agudo de las crisis leves y moderadas de asma debe ser igual en Atención Primaria y en Urgencias del Hospital (fig. 2).
- Las crisis graves deben derivarse a un centro hospitalario en un transporte adecuado (ambulancia medicalizada) administrando durante el mismo oxígeno, broncodilatadores y corticoides (fig. 2).

- Debe revisarse la técnica de inhalación (muchos de los fracasos del tratamiento se deben a defectos de esta técnica) y deberá ser controlado por su pediatra en las siguientes 24-48 h, quien valorará el plan de tratamiento.
- Instrucciones al alta y seguimiento. Se ha comprobado el efecto beneficioso de un seguimiento estrecho del niño los días siguientes a la consulta en urgencias (Evidencia B)<sup>49-51</sup>.

**TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO EN PEDIATRÍA**

El tratamiento de mantenimiento consta de tres apartados:

1. Tratamiento farmacológico.
2. Inmunoterapia.
3. Educación del niño y su familia, así como control medioambiental.

**Tratamiento farmacológico**

- Esta sección se divide en 2 apartados de acuerdo a la edad del paciente que hay que tratar: niños hasta 3 años y niños mayores de 3 años. La mayoría de las guías se centran en el adulto aunque tengan algún apartado dedicado al niño. Sólo el consenso previo SENP-SEICAP<sup>52</sup> y la guía Suiza<sup>53</sup> plantean, además, un tratamiento para el lactante de acuerdo con su clasificación fenotípica.

- La clasificación del asma de un niño tiene el exclusivo interés de orientar el tratamiento a elegir en un primer momento. Posteriormente deberá ser la evolución clínica y la consecución de los objetivos de control los que dicten las modificaciones del tratamiento.

- Independientemente de la clasificación de la gravedad o situación clínica del asma de un determinado paciente, el objetivo final es el buen control de la enfermedad (tabla 5).

- Para valorar el grado de control del asma se utilizará el cuestionario de Control del Asma en Niños (CAN) que consta de 9 preguntas que se puntúan de 0 a 4 siendo la puntuación máxima de 36 y la mínima de 0 (tabla 6). Una mayor puntuación implica un peor grado de control. Se

**TABLA 5. Objetivos del tratamiento del asma en la infancia (GINA)<sup>136</sup>**

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Conseguir que los síntomas crónicos sean mínimos o inexistentes</li> <li>- Prevenir las exacerbaciones</li> <li>- Mantener la función pulmonar lo más próxima posible a los niveles normales</li> <li>- Mantener niveles normales de actividad, incluyendo ejercicio</li> <li>- Evitar los efectos adversos de la medicación antiasmática</li> <li>- Prevenir la evolución hacia la limitación irreversible del flujo aéreo</li> <li>- Prevenir la mortalidad por asma</li> </ul>
--

**TABLA 6. Cuestionario Control del Asma en Niños (CAN)**

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha tosido durante el día en ausencia de resfriados/costipados?             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Más de una vez al día</li> <li>b) Una vez al día</li> <li>c) De 3 a 6 veces por semana</li> <li>d) Una o 2 veces por semana</li> <li>e) Nunca</li> </ol> </li> <li>2. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha tosido durante la noche en ausencia de resfriados/costipados?             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Más de una vez por noche</li> <li>b) Una vez por noche</li> <li>c) De 3 a 6 veces por semana</li> <li>d) Una o 2 veces por semana</li> <li>e) Nunca</li> </ol> </li> <li>3. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido pitidos o silbidos durante el día?             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Más de una vez al día</li> <li>b) Una vez al día</li> <li>c) De 3 a 6 veces por semana</li> <li>d) Una o 2 veces por semana</li> <li>e) Nunca</li> </ol> </li> <li>4. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido pitidos o silbidos durante la noche?             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Más de una vez por noche</li> <li>b) Una vez por noche</li> <li>c) De 3 a 6 veces por semana</li> <li>d) Una o 2 veces por semana</li> <li>e) Nunca</li> </ol> </li> <li>5. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia le ha costado respirar durante el día?             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Más de una vez al día</li> <li>b) Una vez al día</li> <li>c) De 3 a 6 veces por semana</li> <li>d) Una o 2 veces por semana</li> <li>e) Nunca</li> </ol> </li> <li>6. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia le ha costado respirar durante la noche?             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Más de una vez por noche</li> <li>b) Una vez por noche</li> <li>c) De 3 a 6 veces por semana</li> <li>d) Una o 2 veces por semana</li> <li>e) Nunca</li> </ol> </li> <li>7. Cuando el niño hace ejercicio (juega, corre, etc.) o ríe a carcajadas ¿tiene tos o pitos/silbidos?             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Siempre</li> <li>b) Casi siempre</li> <li>c) A veces</li> <li>d) Casi nunca</li> <li>e) Nunca</li> </ol> </li> <li>8. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuántas veces ha tenido que ir a urgencias debido al asma?             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Más de 3 veces</li> <li>b) 3 veces</li> <li>c) 2 veces</li> <li>d) 1 vez</li> <li>e) Ninguna</li> </ol> </li> <li>9. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuántas veces han ingresado en el hospital al niño debido al asma?             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Más de 3 veces</li> <li>b) 3 veces</li> <li>c) 2 veces</li> <li>d) 1 vez</li> <li>e) Ninguna</li> </ol> </li> </ol>
---

Este cuestionario consta de 9 preguntas que se puntúan de 0 a 4. La puntuación máxima es 36 y la mínima, 0 (mal control ≥ 8). Mayor puntuación implica peor grado de control.

**TABLA 7. Fármacos antiasmáticos**

<b>Broncodilatadores</b>
Agonistas $\beta_2$ de corta duración: Salbutamol Terbutalina Agonistas $\beta_2$ de larga duración Salmeterol Formoterol Anticolinérgicos: Bromuro de ipratropio
<b>Antiinflamatorios</b>
Corticoides inhalados Budesonida Fluticasona Corticoides orales Prednisona Prednisolona Metilprednisolona Antagonistas de los receptores de los leucotrienos Montelukast Cromonas Cromoglicato disódico Nedocromil sódico
<b>Otros</b>
Metilxantinas Anticuerpos monoclonales anti-IgE

**TABLA 8. Dosis equipotenciales de corticoides inhalados ( $\mu\text{g}/\text{día}$ )\* (Evidencia D)**

	<b>Dosis bajas</b>	<b>Dosis medias</b>	<b>Dosis altas</b>
Budesonida	$\leq 200$	200-400	$> 400$
Fluticasona	$\leq 100$	100-250	$> 250$

\*En niños de menos de 40 kg de peso.

considera que un paciente está mal controlado cuando tiene una puntuación igual o mayor de 8. Además del control clínico que se valora con el cuestionario CAN, es importante evaluar la función pulmonar mediante espirometría y probablemente el control de la inflamación mediante la medición del ONE.

– El tratamiento del asma es escalonado. Al igual que se sube de escalón cuando el control es insuficiente, es igualmente importante bajar de escalón para mantener un control adecuado con la mínima medicación efectiva.

– Los fármacos antiasmáticos se dividen en 2 grupos fundamentales: broncodilatadores (utilizados habitualmente como aliviadores de síntomas) y antiinflamatorios (controladores de la enfermedad) (tabla 7).

– Los fármacos fundamentales en el control del asma son los corticoides inhalados. Las dosis equipotenciales de estos fármacos se recogen en la tabla 8.

– Es preferible añadir un segundo fármaco (agonistas  $\beta_2$  de larga duración<sup>54,55</sup> o antileucotrienos<sup>56</sup>) que aumentar la dosis de corticoides en un niño no controlado.

– La administración aislada de agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de larga duración no está actualmente recomendada: estos fármacos deben administrarse siempre asociados a corticoides inhalados.

– La medicación inhalada debe ser administrada por medio de los sistemas más adecuados a cada edad (ver apartado sobre sistemas de inhalación).

**Niños menores de 3 años**

*Consideraciones generales*

– Muchos de los lactantes con sibilancias durante los primeros meses de vida dejarán de tener síntomas (sibilantes transitorios) con independencia del tratamiento de mantenimiento que se instaure<sup>57</sup>.

– La mayoría de estos episodios son secundarios a infecciones virales<sup>11</sup>.

– La inflamación subyacente en estos casos es probablemente distinta a la del asma atópico del escolar o del adolescente<sup>58</sup>.

– Existen pocos trabajos en los que se puedan apoyar con seguridad los criterios de tratamiento en estas edades, por lo que, en muchos casos, habrá que iniciar un tratamiento y modificarlo o interrumpirlo si no es efectivo<sup>59,60</sup>.

– Las recomendaciones que se pueden hacer, por tanto, son en buena medida empíricas y de acuerdo con las siguientes suposiciones:

a) El lactante posee receptores  $\beta_2$  funcionantes<sup>61,62</sup>. La eficacia de los broncodilatadores es mayor en aquellos niños con factores de riesgo para desarrollar asma atópica<sup>63</sup>.

b) Los fármacos antiinflamatorios, tanto sistémicos como tópicos, poseen las mismas propiedades antiinflamatorias en todas las edades.

c) Los efectos secundarios de los fármacos antiasmáticos en el lactante son superponibles a los que acontecen en edades posteriores.

– El tratamiento con corticoides inhalados no parece modificar el curso natural de la enfermedad<sup>64,65</sup>.

– Se debe tener en cuenta que en los lactantes se hace necesario un diagnóstico diferencial con otras patologías (tabla 1).

**Fármacos**

– *Glucocorticoides inhalados*. En este grupo de edad, los niños con clínica de asma y con factores de riesgo de desarrollar un asma persistente pueden responder adecuadamente a este tratamiento<sup>60,65-73</sup> (Evidencia A). Por otro lado, en los lactantes con sibilancias posbronquiolitis o con episodios de sibilancias relacionados únicamente



con infecciones virales, la utilidad de los corticoides inhalados es dudosa<sup>74-77</sup> (Evidencia B). El tratamiento con corticoides inhalados de forma intermitente no mejora el control de la enfermedad<sup>64</sup>.

– *Antagonistas de los receptores de los leucotrienos.* Existen pocos trabajos en niños de esta edad. En uno de ellos, los niños tratados tuvieron menos recurrencias durante el mes posterior al episodio de bronquiolitis<sup>78</sup>; en otro, estos fármacos redujeron la inflamación bronquial en niños atópicos<sup>79</sup>. Podrían ser útiles para reducir el número de exacerbaciones inducidas por virus y para disminuir la inflamación bronquial en niños atópicos (Evidencia B)<sup>78-81</sup>.

– *Asociación de agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de larga duración y glucocorticoides inhalados.* Sólo existe un trabajo no controlado en niños de esta edad<sup>82</sup>. Aunque sus resultados son positivos, se debería esperar a disponer de más estudios sobre el efecto sinérgico de los glucocorticoides y de los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de larga duración en esta edad, para recomendar esta asociación en niños menores de 3 años.

– Otros fármacos como las cromonas o las teofilinas no han demostrado su utilidad en lactantes<sup>83-90</sup>.

**Clasificación.** En la tabla 9 se indica el sistema de clasificación del asma en el niño de esta edad.

**Tratamiento.** La tabla 10 recoge el tratamiento de mantenimiento en el niño menor de 3 años, y la figura 3 el tratamiento escalonado según el grado de control.

**Niños mayores de 3 años**

*Consideraciones generales*

– Hasta los 6 años se solapan niños que pertenecen al grupo de sibilancias transitorias con niños con sibilancias persistentes que tendrán asma persistente precoz. Otros niños comenzarán a tener asma por primera vez, constituyendo el grupo de asma persistente de comienzo tardío<sup>13</sup>.

– El papel de la atopia a partir de esta edad debe ser aclarado por medio de una valoración alergológica adecuada ya que constituye el principal factor de riesgo de asma persistente<sup>11</sup>.

– A partir de los 3 años probablemente son pocos los niños afectados de sibilancias transitorias, por lo que la mayoría van a sufrir sibilancias persistentes bien de comienzo precoz o de comienzo tardío<sup>11,13,17</sup>.

*Fármacos*

– *Glucocorticoides inhalados.* Su eficacia en estas edades está bien contrastada<sup>47,60,91-103</sup> (Evidencia A).

– *Antagonistas de los receptores de los antileucotrienos.* Hay datos suficientes sobre su efectividad en estas edades, aunque su capacidad antiinflamatoria y su eficacia es menor que la de los corticoides inhalados<sup>56,104-107</sup> (Evi-

**TABLA 9. Clasificación\* del asma en el niño<sup>165</sup>**

<p><b>Episódica ocasional</b></p> <p>Episodios de pocas horas o días de duración &lt; de una vez cada 10-12/semanas Máximo 4-5 crisis al año Asintomático en la intercrisis con buena tolerancia al ejercicio</p> <p><i>Exploración funcional respiratoria:</i> Normal en las intercrisis (FEV<sub>1</sub> &gt; 80%, variabilidad PEF &lt; 20%)</p>
<p><b>Episódica frecuente</b></p> <p>Episodios &lt; de una vez cada 5-6 semanas (máximo 6-8 crisis/año) Sibilancias a esfuerzos intensos Intercrisis asintomáticas</p> <p><i>Exploración funcional respiratoria:</i> Normal en las intercrisis (FEV<sub>1</sub> &gt; 80%, variabilidad PEF &lt; 20%)</p>
<p><b>Persistente moderada</b></p> <p>Episodios &gt; de una vez cada 4-5 semanas Síntomas leves en las intercrisis Sibilancias a esfuerzos moderados Síntomas nocturnos ≤ 2 veces por semana Necesidad de agonistas <math>\beta_2</math> ≤ 3 veces por semana</p> <p><i>Exploración funcional respiratoria:</i> FEV<sub>1</sub> entre el 70% y el 80% del valor predicho Variabilidad del PEF entre el 20-30%</p>
<p><b>Persistente grave</b></p> <p>Episodios frecuentes Síntomas en las intercrisis Requerimientos de agonistas <math>\beta_2</math> &gt; 3 veces por semana Síntomas nocturnos &gt; 2 veces por semana Sibilancias a esfuerzos mínimos</p> <p><i>Exploración funcional en la intercrisis:</i> FEV<sub>1</sub> &lt; 70% de su valor predicho Variabilidad del PEF &gt; 30%</p>

\*En menores de 6 años no es preciso valorar la función pulmonar a efectos de clasificación. En el lactante, las intercrisis se valorarán por su repercusión en su actividad normal diaria (llanto, risa, juego y alimentación). FEV<sub>1</sub>: volumen forzado en el primer segundo; PEF: flujo espiratorio máximo.

dencia A). Su asociación con corticoides inhalados mejora el control de los niños asmáticos<sup>56</sup>.

– *Asociación de agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de larga duración y glucocorticoides inhalados.* Estas asociaciones se han mostrado eficaces para el control del asma en estas edades<sup>54,55,82,108-114</sup> (Evidencia A) y permiten reducir las dosis de corticoides inhalados<sup>54,113</sup>, paliando los posibles efectos adversos de las altas dosis de éstos<sup>115</sup>. Aunque normalmente se usan a dosis fijas, algunos estudios han demostrado la eficacia de la combinación budesonida y formoterol cuando se utilizan a dosis ajustables en niños de más de 12 años<sup>109,110,112</sup>. Mientras no existan más estudios sobre la eficacia y seguridad de las combinaciones a dosis ajustables, no se recomienda que se utilicen en niños menores de 12 años; y por encima de esta edad, que se haga en casos muy seleccionados.

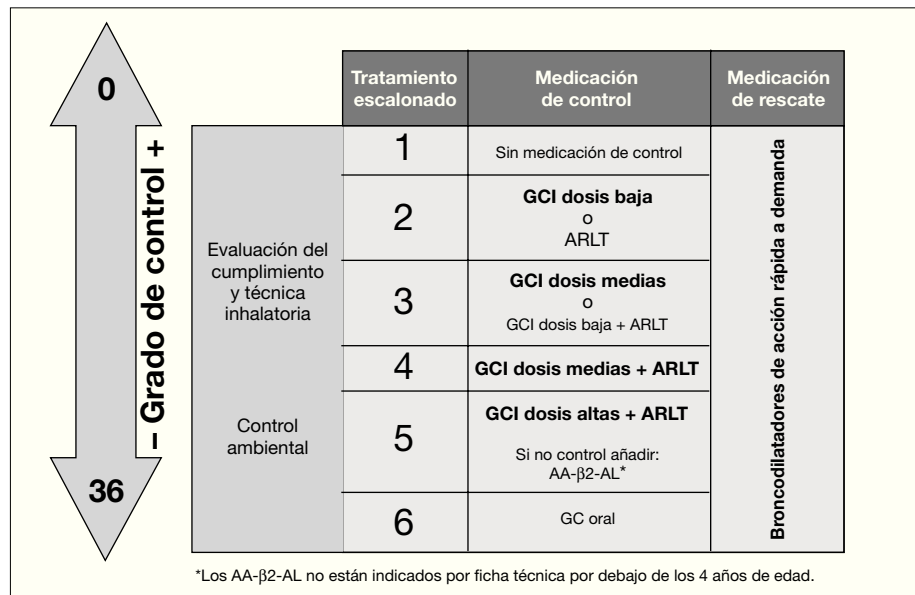
Recientemente se ha informado de la posibilidad de que los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de larga duración se

TABLA 10. Tratamiento inicial de mantenimiento en el niño menor de 3 años

Gravedad del asma	Control de base de la enfermedad		Alivio síntomas
	Elección	Alternativa	
<b>Episódica ocasional</b>	No precisa	No precisa	AA-β <sub>2</sub> AC a demanda
<b>Episódica frecuente</b>			AA-β <sub>2</sub> AC a demanda
IPA-	Habitualmente no precisa	Valorar respuesta: - ARLT - GCI dosis bajas	
IPA+	GCI dosis bajas	ARLT	
<b>Persistente moderada</b> <i>Antes dar este paso es preciso replantearse el diagnóstico y la adecuada administración del tratamiento</i>	GCI dosis medias	GCI dosis bajas + ARLT	AA-β <sub>2</sub> AC a demanda
	<i>Valorar respuesta a los 3 meses. Retirar si no hay respuesta y si no existen factores de riesgo</i>		
<b>Persistente grave</b>	GCI dosis altas <i>Se puede considerar una o varias:</i> - Añadir ARLT - Añadir AA-β <sub>2</sub> AL - Añadir GC oral		AA-β <sub>2</sub> AC a demanda

La clasificación del asma de un niño tiene el exclusivo interés de orientar el tratamiento a elegir en un primer momento. Posteriormente deberá ser la evolución clínica y la consecución de los objetivos de control los que dicten las modificaciones del mismo. El tratamiento del asma es escalonado. Al igual que se sube de escalón cuando el control es insuficiente, es igualmente importante bajar de escalón para mantener un control adecuado con la mínima medicación efectiva. AA-β<sub>2</sub>AC: agonista β<sub>2</sub>-adrenérgico de corta duración; AA-β<sub>2</sub>AL: agonista β<sub>2</sub>-adrenérgico de larga duración; ARLT: antagonista de los receptores de los leucotrienos; GC: glucocorticoide; GCI: glucocorticoide inhalado.

**Figura 3.** Tratamiento escalonado del asma según el grado de control (v. tabla 6) en niños menores de 3 años. AA-β<sub>2</sub>-AL: agonista β<sub>2</sub>-adrenérgico de larga duración; ARLT: agonista de los receptores de los leucotrienos; GC: glucocorticoide; GCI: glucocorticoide inhalado.



asocien a un incremento de la mortalidad en asmáticos adultos<sup>116,117</sup>. Sin embargo, los datos de que se dispone actualmente permiten afirmar, y así lo recoge la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS)<sup>118</sup>, que estos fármacos son seguros si se utilizan correctamente; es decir: si el β<sub>2</sub>-adrenérgico de larga duración se administra *siempre* con un corticoide inhalado, y *nunca* como medicación de rescate (para lo que deben emplearse los β<sub>2</sub>-adrenérgicos de corta duración). Se

aconseja precaución y fijar una dosis máxima (100 μg/día de salmeterol y 36 μg/día de formoterol) cuando las asociaciones se usen de forma ajustable, ya que en determinadas circunstancias, como en una exacerbación, los pacientes podrían llegar a inhalar cantidades muy elevadas de agonistas β<sub>2</sub>-adrenérgicos de larga duración<sup>109</sup>.  
- *Metilxantinas*. Pueden tener una función como tratamiento agregado en el asma grave no controlado con glucocorticoides inhalados, pero se necesitan estudios adi-

TABLA 11. Tratamiento inicial de mantenimiento del niño mayor de 3 años

Gravedad del asma	Control de base de la enfermedad		
	Tratamiento farmacológico		Inmunoterapia
	Elección	Alternativa	
<b>Episódica ocasional</b>	No precisa	No precisa	AA-β <sub>2</sub> AC a demanda
<b>Episódica frecuente</b>	GCI dosis bajas	ARLT	IT* AA-β <sub>2</sub> AC a demanda
<b>Persistente moderada</b>	CGI dosis medias	GCI dosis bajas + AA-β <sub>2</sub> AL** o GCI dosis bajas + ARLT	IT* AA-β <sub>2</sub> AC a demanda
<b>Persistente grave</b>	GCI dosis medias/altas + AA-β <sub>2</sub> AL <i>Se puede considerar una o varias:</i> – Añadir GC oral – Añadir ARLT – Añadir metilxantinas – Añadir anticuerpos monoclonales anti-IgE		AA-β <sub>2</sub> AC a demanda

La clasificación del asma de un niño tiene el exclusivo interés de orientar el tratamiento a elegir en un primer momento. Posteriormente deberá ser la evolución clínica y la consecución de los objetivos de control los que dicten las modificaciones del tratamiento. El tratamiento del asma es escalonado. Al igual que se sube de escalón cuando el control es insuficiente, es igualmente importante bajar de escalón para mantener un control adecuado con la mínima medicación efectiva.

\*Valorar según apartado Inmunoterapia específica. \*\*En niños mayores de 4 años.

AA-β<sub>2</sub>AC: agonista β<sub>2</sub>-adrenérgico de corta duración; AA-β<sub>2</sub>AL: agonista β<sub>2</sub>-adrenérgico de larga duración; ARLT: antagonista de los receptores de los leucotrienos; GC: glucocorticoide; GCI: glucocorticoide inhalado; IT: inmunoterapia.

cionales para examinar esta función y para definir la relación riesgo-beneficio en comparación con otros fármacos más recientes (agonistas β<sub>2</sub>-adrenérgicos de larga duración y antagonistas de los receptores de los antileucotrienos). Como tratamiento de mantenimiento en monoterapia son menos eficaces que los glucocorticoides inhalados<sup>119</sup>.

– *Cromonas*. Una revisión sistemática de 24 ensayos clínicos concluye que en el tratamiento a largo plazo, el efecto del cromoglicato sódico no es mejor que el del placebo, por lo que su utilización actualmente no está recomendada<sup>120</sup> (Evidencia A).

– *Anticuerpos monoclonales anti-IgE*. De uso exclusivamente hospitalario en casos muy seleccionados<sup>121-123</sup>.

– *La inmunoterapia específica* (si se cumplen las indicaciones que se especifican en el apartado Inmunoterapia específica) puede desempeñar un papel en el control de la enfermedad.

**Clasificación.** La clasificación del asma en el niño mayor de 3 años se realiza de la misma forma que en el niño menor de 3 años, tal y como de indica en la tabla 9.

**Tratamiento.** La tabla 11 recoge el tratamiento de mantenimiento del niño mayor de 3 años, y la figura 4 el tratamiento escalonado según el grado de control.

### Inmunoterapia específica

– Un reciente metaanálisis (que incluye 3.003 pacientes, la mitad de ellos niños) pone de manifiesto un efecto beneficioso en términos de reducción de los síntomas, de la medicación de rescate y mantenimiento, y de la hi-

perrespuesta bronquial, tanto específica como inespecífica, pero sólo cuando se utilizan extractos estandarizados biológicamente<sup>124-127</sup> (Evidencia A).

– La inmunoterapia específica está indicada cuando se cumplen los siguientes criterios<sup>128</sup> (Evidencia D):

a) Asma episódica frecuente o persistente moderada, mediada por IgE, cuando existe sensibilización a un único alérgeno, o a un alérgeno predominante, o a un grupo de alérgenos con reactividad cruzada.

b) Cuando los síntomas no se controlan de forma adecuada mediante la evitación del alérgeno y el tratamiento farmacológico.

c) Cuando el enfermo presenta síntomas tanto nasales como pulmonares.

d) Cuando el paciente (o sus padres, o tutores legales) no desean someterse a un tratamiento farmacológico a largo plazo.

e) Cuando el tratamiento farmacológico provoca efectos adversos.

– La inmunoterapia específica está contraindicada<sup>128</sup> (Evidencia D):

a) En niños con inmunodeficiencia o enfermedades autoinmunes graves o hepatopatía crónica.

b) En situaciones psicosociales que no permitan un adecuado seguimiento.

c) Como terapia de inicio en la adolescente embarazada, aunque se pueden administrar las dosis de mantenimiento correspondientes en pacientes que empezaron a ser tratadas antes del embarazo.

	Tratamiento escalonado	Medicación de control	Medicación de rescate
Evaluación del cumplimiento y técnica inhalatoria	1	Sin medicación de control	Broncodilatadores de acción rápida a demanda
	2	GCI dosis baja o ARLT	
	3	GCI dosis medias o GCI dosis baja + AA-β <sub>2</sub> -AL o GCI dosis baja + ARLT	
Control ambiental	4	GCI dosis medias + AA-β <sub>2</sub> -AL o GCI dosis media + ARLT	
	5	GCI dosis altas + AA-β <sub>2</sub> -AL Si no control añadir: ARLT, metilxantinas	
	6	GC oral Anticuerpos anti-IgE	

**Figura 4.** Tratamiento escalonado del asma según el grado de control (v. tabla 6) en niños mayores de 3 años. AA-β<sub>2</sub>-AL: agonista β<sub>2</sub>-adrenérgico de larga duración; ARLT: agonista de los receptores de los leucotrienos; GC: glucocorticoide; GCI: glucocorticoide inhalado.

– La edad no es un parámetro limitante del uso de inmunoterapia si se cumplen los criterios de indicación previos (Evidencia D).

– Aunque no existen datos objetivos, se considera que el tiempo mínimo de tratamiento ha de ser de 3 años y el máximo de cinco<sup>128</sup> (Evidencia D).

– La inmunoterapia sublingual podría ser una alternativa a la subcutánea<sup>129,130</sup> (Evidencia C) y no suele tener los efectos adversos sistémicos que en raras ocasiones ha tenido la subcutánea<sup>131</sup>. En la actualidad su efectividad está sujeta a debate, por lo que se debería disponer de más datos antes de recomendarla de forma rutinaria<sup>132-134</sup>.

– Tanto en la inmunoterapia específica subcutánea como sublingual sólo deben utilizarse extractos alergénicos que estén estandarizados biológicamente<sup>128</sup> (Evidencia B).

– La inmunoterapia subcutánea debe administrarse por personal entrenado. El paciente permanecerá en observación durante 30 min después de la inyección.

### La educación en el manejo del niño con asma

#### Importancia y efectividad

– La educación sanitaria del niño y adolescente con asma y de su familia es un componente esencial en el manejo del asma (Evidencia A). Su objetivo es conseguir un control de su enfermedad que le capacite para realizar una vida completamente normal para su edad, incluyendo la actividad física y deportiva diaria, la actividad escolar y su relación con el medio<sup>5,135,136</sup>.

– Los planes de intervención en asma, que incluyen programas educativos encaminados al autocontrol en el

domicilio, tienen una efectividad superior a los cuidados habituales (Evidencia A)<sup>137-139</sup>:

- a) Mejoran la función pulmonar y la sensación de autocontrol.
- b) Reducen el absentismo escolar y el número de días con actividad restringida.
- c) Disminuyen el número de visitas al servicio de urgencias, y posiblemente el número de noches con síntomas de asma.

– Los niños y adolescentes con asma moderada y grave son los que obtienen resultados más evidentes. Estos resultados se perciben ya a los 6 meses de establecer los planes educativos y son significativos a partir de los 12 meses (Evidencia A). Parecen ser más eficaces si se realizan cercanos al diagnóstico<sup>139,140</sup>.

#### Personal sanitario que debe involucrarse

El abordaje educativo del niño y adolescente con asma compete a todos los profesionales sanitarios (pediatras, neumólogos y alergólogos pediátricos, diplomados en enfermería, fisioterapeutas y farmacéuticos) que se ocupan de la asistencia al asma infantil; si bien por su posición de cercanía, accesibilidad y confianza, debe recaer de forma prioritaria sobre Atención Primaria. La enfermería pediátrica tiene un papel fundamental en esta tarea. Las actividades educativas las realizarán el binomio Pediatra-Enfermera de forma conjunta y coordinada<sup>141,142</sup>.

#### Niveles de educación

– La educación debería llevarse a cabo tanto a nivel individual como grupal.

– El conocimiento individual de los conceptos fundamentales en relación con el asma permite que el niño y su familia entiendan el diagnóstico y la base racional de las exploraciones complementarias y las intervenciones terapéuticas<sup>136</sup>. Los puntos clave sobre los que educar se especifican en la tabla 12.

– En relación a la educación grupal, su principal aportación consiste en introducir el intercambio de experiencias, la expresión más libre de los temores, y permitir la “ayuda de grupo”. Es un método complementario que sirve de refuerzo de la educación individual, pero nunca la puede sustituir.

**Principios para su realización**

– Para que la educación sea eficaz, el sanitario debe de pasar de un “papel de experto” que transmite información a un niño pasivo, a un modelo mucho más “horizontal” en el que escucha las necesidades y la vivencia de la enfermedad del niño y su familia, establece una “alianza terapéutica” pactando cambios de hábitos y modificaciones de conducta, y permitiendo una mayor autonomía del niño<sup>143</sup>. Cuando la edad del niño sea adecuada se le permitirá integrarse en la toma de decisiones.

– Para llevar a cabo estos planes se deben establecer unos objetivos concretos y las actividades necesarias para conseguirlos<sup>144,145</sup>.

– Para que los resultados sean óptimos se requiere un abordaje combinado de información, educación en el autocontrol (a través de síntomas o PEF), planes de acción por escrito individualizados y revisiones periódicas regulares (Evidencia A)<sup>146,147</sup>.

– Se considera básico un mínimo de 3 sesiones educativas para entrenar y capacitar al niño en la utilización de su propio plan de acción y fomentar la adherencia al tratamiento.

– El objetivo es que este programa educativo básico se desarrolle durante los primeros 6 meses desde la confirmación diagnóstica. Posteriormente se programarán revisiones de seguimiento en función de la gravedad del asma y de la adherencia al tratamiento<sup>148</sup>. Se impartirá de forma escalonada desde los conocimientos y habilidades básicos hasta la consecución del autocontrol. El tiempo y la adquisición de los diferentes grados de autocontrol no serán los mismos para todas las familias<sup>149</sup>.

– Al ser la educación un proceso continuado y progresivo, en cada contacto con el niño y sus cuidadores se incidirá en la adherencia al tratamiento, la técnica inhalatoria y el plan de actuación ante una crisis.

– Se debe utilizar un lenguaje claro y comprensible, con técnicas de comunicación que sean capaces de motivar al niño y su entorno, basándose en información escrita, materiales gráficos, instrumentos (pico de flujo, placebo con pitos, etc.) o en cualquier otro elemento pedagógico que pueda ser útil en casos concretos.

**TABLA 12. Intervención en educación sanitaria: puntos clave**

Área temática	Puntos clave
Asma	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Concepto de asma (enfermedad crónica, variabilidad)</li> <li>– Síntomas crisis/intercrisis</li> <li>– Broncoconstricción</li> <li>– Inflamación</li> </ul>
Medidas ambientales	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Consejo antitabaco</li> <li>– Factores desencadenantes (alérgenos, virus, ejercicio, etc.)</li> <li>– Como identificarlos y medidas de evitación</li> </ul>
Tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Broncodilatadores (tratamiento de rescate)</li> <li>– Antiinflamatorios (tratamiento de mantenimiento)</li> <li>– Efectos secundarios</li> <li>– Crisis (como reconocer su inicio y actuación precoz)</li> <li>– Inmunoterapia</li> </ul>
Inhaladores	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Importancia de la medicación inhalada</li> <li>– Técnica de inhalación</li> <li>– Mantenimiento del sistema</li> <li>– Errores/olvidos</li> </ul>
Autocontrol	<ul style="list-style-type: none"> <li>– PEF. Mejor valor personal</li> <li>– Registro de síntomas</li> <li>– Plan de acción por escrito personalizado</li> </ul>
Estilo de vida	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Asistencia a la escuela</li> <li>– Práctica deportiva</li> <li>– Autonomía</li> </ul>

PEF: flujo espiratorio máximo.

– Las últimas evidencias sugieren que los planes de acción por escrito basados en los síntomas, son superiores a los basados en la medición del pico flujo en lo que respecta al número de visitas no programadas a los servicios sanitarios, mientras que son similares en otros aspectos como en las exacerbaciones que requieren corticoides orales o ingresos, días de absentismo escolar, función pulmonar, calidad de vida y abandonos de la medicación. Por otra parte, la mayoría de los niños prefieren usar los planes de acción por escrito basados en síntomas que los basados en el pico flujo (Evidencia A)<sup>150</sup>. Sin embargo, la medición de éste puede ser útil en algunos casos, dependiendo del enfermo y/o de su familia.

– Se recomienda evaluar los resultados para asegurar que el programa educativo consigue los objetivos previstos. Esta evaluación es útil como estrategia de mejora de la práctica clínica y debe realizarse de forma anual. Un método eficaz y objetivo de evaluación son las escalas de calidad de vida validadas para el asma infantil<sup>148</sup>.

**TABLA 13. Recursos mínimos necesarios para la atención y control del niño asmático en una consulta de Pediatría de Atención Primaria o Especializada**

<p><b>Recursos para diagnóstico</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Espirómetro con adaptador pediátrico y boquillas desechables</li> <li>- Medidores de pico flujo</li> <li>- <i>Prick test</i></li> <li>- Pruebas de detección de alergia adecuadas a cada Zona de Salud</li> </ul>
<p><b>Recursos educativos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Material audiovisual para educación</li> <li>- Dispositivos de inhaladores con placebo</li> <li>- Cámaras espaciadoras</li> <li>- Diario de registro de síntomas y/o pico flujo</li> <li>- Hojas para el tratamiento por escrito</li> <li>- Medidores de pico flujo</li> </ul>
<p><b>Recursos para tratamiento</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Agonistas <math>\beta</math> de acción corta en aerosol y para nebulización</li> <li>- Cámaras espaciadoras adecuadas a las diversas edades</li> <li>- Nebulizador</li> <li>- Pulsioxímetro con sonda para lactantes</li> <li>- Oxígeno</li> </ul>

**Medios necesarios para la educación**

- Los medios necesarios indispensables para llevar a cabo los programas educativos se recogen en la tabla 13.
- Se requiere, así mismo, que los profesionales sanitarios que tratan a niños con asma estén debidamente entrenados en la educación de estos pacientes.

**SISTEMAS DE INHALACIÓN**

**Consideraciones generales**

- La cantidad de fármaco que se administra a un niño con asma dependerá del tipo de medicación, del sistema de inhalación, de las características del paciente y de la interacción entre estos factores.
- De las diferentes vías de administración de fármacos de que disponemos actualmente la vía inhalatoria es la de elección<sup>151,152</sup> (aunque no todos los fármacos antiastmáticos están disponibles por esta vía, como los antileucotrienos y las metilxantinas).

- La prescripción de cualquier sistema de inhalación debe hacerse solamente después de que el niño y sus padres hayan recibido entrenamiento en su uso y hayan demostrado una técnica satisfactoria (Evidencia B). Cada dispositivo específico debe tener su propio entrenamiento.
- La reevaluación de la técnica debe formar parte de las visitas clínicas de control.
- En niños de 0 a 5 años existe poca o ninguna evidencia en la que basar las recomendaciones que se indican.
- En general, y *a priori*, la edad es la que nos orientará a utilizar un tipo de sistema u otro, y la franja divisoria se sitúa entre los 4 y 6 años<sup>153</sup> (tabla 14).

**Inhaladores presurizados**

Los problemas habituales con la técnica de administración provocan que más del 50% de los niños que reciben tratamiento con un inhalador presurizado con aplicación directa (sin cámara) obtengan mucho menos beneficio que con otros sistemas<sup>154</sup>. Por tanto, los inhaladores presurizados con aplicación directa a la boca NO se deben utilizar durante la infancia; deben utilizarse siempre con cámaras espaciadoras.

**Cámaras espaciadoras**

La utilización de una cámara espaciadora con un inhalador presurizado soluciona el problema de la coordinación, disminuye la impactación orofaríngea y mejora la distribución y cantidad de fármaco que llega al árbol bronquial<sup>155</sup> (Evidencia A). Su utilización con corticoides inhalados disminuye su biodisponibilidad y el riesgo de efectos sistémicos<sup>156</sup> (Evidencia B).

Son múltiples los factores que influyen en la cantidad de fármaco que llegará a depositarse en los pulmones, como son la técnica de administración o el volumen de las cámaras: un retraso de 20 s entre el disparo del fármaco y el comienzo de las inhalaciones provoca una reducción del 80% en la masa disponible de aerosol<sup>157</sup>. Las pulsaciones deben realizarse de una en una, agitando antes el presurizador. Las pulsaciones múltiples antes de inhalar disminuyen la cantidad de aerosol disponible debido a las turbulencias que se producen. Otros factores como el diseño de las válvulas de entrada y salida del espaciador, el espacio muerto, sobre todo si se utiliza

**TABLA 14. Sistemas de inhalación en niños<sup>166</sup>**

	<b>Elección</b>	<b>Alternativa</b>
< 4 años	Inhalador presurizado con cámara y mascarilla facial	Nebulizador con mascarilla facial
4-6 años	Inhalador presurizado con cámara espaciadora con boquilla	Inhalador presurizado con cámara y mascarilla facial Nebulizador con mascarilla facial
> 6 años	Inhalador de polvo seco Inhalador presurizado con cámara espaciadora con boquilla	Nebulizador con boquilla Inhalador presurizado activado por inspiración

En niños entre 5 y 12 años de edad no hay diferencia significativa en cuanto a efectividad, entre el inhalador presurizado con cámara y el inhalador de polvo seco<sup>167</sup> (Evidencia A).

mascarilla, y el material de la cámara (antielectrostático o no), condicionan la cantidad de aerosol disponible.

Hasta los 4 años se recomiendan cámaras de volumen pequeño, que son las que ya llevan acoplada una mascarilla facial. La respiración nasal que se produce en estos casos disminuye de forma importante el depósito pulmonar<sup>158</sup>, por ello, o en cuanto sea posible y colaboren de forma adecuada, hay que pasar a una cámara con pieza bucal<sup>159,160</sup>.

**Inhaladores de polvo seco**

Los inhaladores de polvo seco no contienen propulsores, las dosis son homogéneas, la técnica de inhalación es más fácil que con el inhalador presurizado, y su tamaño es pequeño y manejable, lo que facilita que el niño lo lleve consigo en sus actividades. El depósito pulmonar es superior al que produce el inhalador presurizado, pero los resultados son similares cuando éste se utiliza con cámara espaciadora.

La cantidad de fármaco que queda impactada en la orofaringe es superior a la de los inhaladores presurizados con cámara de inhalación, pero inferior a la que se produce con los inhaladores presurizados sin cámara<sup>161,162</sup>. El riesgo de efectos secundarios aumenta con la deposición orofaríngea. Los más utilizados son los de sistema multidosis (Accuhaler, Turbuhaler y Novolizer). Con estos sistemas suele ser suficiente un flujo inspiratorio de 30 l/min (algunos inhaladores requieren más). Estos dispositivos se recomiendan a partir de los 6 años de edad.

**Nebulizadores**

En el tratamiento de la crisis asmática se pueden usar tanto los nebulizadores de tipo “jet” como los ultrasónicos, siempre con fuentes de oxígeno. En la actualidad el uso de los nebulizadores en el domicilio queda restringido a casos especiales<sup>163</sup>. Los nebulizadores ultrasónicos no deben usarse para administrar suspensiones; para éstas deberán emplearse siempre los de tipo “jet”.

**Instrucciones para el uso de inhaladores**

Las instrucciones para el uso de inhaladores presurizados y de polvo seco se pueden ver en la tabla 15.

**RELACIÓN ENTRE ATENCIÓN PRIMARIA Y ESPECIALIZADA**

**Consideraciones generales**

– El modelo óptimo de atención al niño y adolescente con asma debe incluir los servicios debidamente coordinados, tanto de la Atención Primaria (AP) como de la Atención Especializada (AE).

– Dado que la mayoría de los niños y adolescentes asmáticos presentan un asma leve o moderada y teniendo en cuenta el papel fundamental que desempeña la educación sanitaria y los controles periódicos a corto plazo,

TABLA 15. Instrucciones para el uso de inhaladores

<b>Inhaladores presurizados con cámaras de inhalación SIN mascarilla</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– El niño puede estar sentado o de pie; en todo caso, en una posición cómoda</li> <li>– Destapar el inhalador, ponerlo en posición vertical (forma de L), y agitarlo enérgicamente al menos 5 s</li> <li>– Colocar el inhalador en la cámara</li> <li>– Colocar la boquilla de la cámara en la boca (no interponer los dientes) y ajustar los labios a la boquilla</li> <li>– Efectuar una pulsación y hacer al menos 5 respiraciones de intensidad normal, comprobando que se moviliza la válvula (en niños más colaboradores son suficientes 2 inhalaciones lentas y profundas)</li> <li>– Si se necesitan más dosis esperar unos 30 s y repetir los pasos anteriores sin olvidarse de volver a agitar el inhalador</li> <li>– Al finalizar, retirar el inhalador de la cámara</li> <li>– Limpiar semanalmente la cámara con agua y jabón, sin frotar y dejándola secar al aire</li> </ul>
<b>Inhaladores manuales con las cámaras de inhalación CON mascarilla</b>
<p>Los principios son los mismos que arriba, con las siguientes peculiaridades:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Antes de utilizarla es conveniente que el niño se familiarice con la cámara: dejar que la tenga en las manos, que juegue, etc.</li> <li>– Adaptar la mascarilla sobre la nariz y la boca del niño, procurando que ocluya la nariz</li> <li>– Al terminar la aplicación, lavar la cara del niño con agua</li> </ul>
<b>Inhaladores de polvo seco</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– El niño puede estar sentado o de pie; en todo caso, en una posición cómoda</li> <li>– Retirar la carcasa o capucha protectora para abrir el inhalador</li> <li>– Mantener el inhalador en la posición adecuada (vertical si es el Turbuhaler®)</li> <li>– Cargar la dosis: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Turbuhaler: girar la base del inhalador primero hacia la derecha y luego hacia la izquierda hasta oír un “clic”</li> <li>– Accuhaler: deslizar la palanca hasta el tope</li> <li>– Novolizer: Presionar el botón de color hasta oír un doble “clic” y ver un cambio en la ventana de control de rojo a verde</li> </ul> </li> <li>– Espirar, manteniendo el inhalador alejado de la boca</li> <li>– Colocar la boquilla entre los labios (sujetándola con los dientes) e inspirar de forma rápida y profunda (en el Novolizer se oír un doble “clic”)</li> <li>– Retirar el inhalador de la boca y aguantar la respiración unos 10 s</li> <li>– Si se necesitan más dosis, esperar unos 30 s y repetir los pasos anteriores</li> <li>– Tapar el inhalador y enjuagar la boca al finalizar las inhalaciones</li> </ul>

es lógico que los pediatras de AP tengan un papel primordial en la atención de gran parte de estos niños. La pediatría de AE tendría un mayor protagonismo en los niños con asma más grave o de control difícil.

– Es necesario que exista una buena coordinación y comunicación entre los diferentes profesionales involucra-

### Niveles de evidencia utilizados en este documento

Nivel	Fuentes de la evidencia <sup>136</sup>
A	Ensayos aleatorizados, con abundante cantidad de datos en grupos grandes y representativos con método ejemplar
B	Ensayos aleatorizados, pero cantidad de datos limitada
C	Estudios no aleatorizados, estudios observacionales
D	Consensos entre expertos

dos en la asistencia. La organización de planes de atención al niño asmático deberá llevarse a cabo contando siempre con la colaboración de AP y AE. De esta manera se obtendrán mejores resultados.

– El médico de AP es el responsable de la detección de esos niños, y debe tomar la decisión respecto a la derivación a AE. La AP y AE deben trabajar con una estrategia común.

– Cada Comunidad Autónoma tendría que contar con un Plan de formación para la Atención al niño y adolescente con asma. Este Plan incluiría 3 puntos básicos: correcta utilización de las pruebas diagnósticas (alergia y función pulmonar), puesta al día en el tratamiento, y formación en programas de educación. Para ello se debe garantizar la capacitación del personal sanitario y dotarlo de los recursos adecuados (tabla 13).

– Consideramos necesario establecer un Plan Nacional que supere las fronteras autonómicas y que facilite la uniformidad en la organización de la atención al niño y adolescente con asma.

### Coordinación entre Atención Primaria y Atención Especializada

Para ayudar a la coordinación entre los dos niveles es deseable que exista una buena comunicación mediante:

- Reuniones periódicas presenciales.
- Historia clínica informatizada que incluya un módulo específico y uniforme para asma.
- Si no se dispone de historia informatizada compartida, sería necesario disponer de línea telefónica directa, intranet y correo electrónico.
- Informes de derivación desde AP a AE en los que conste el motivo de la misma, medios diagnósticos empleados hasta ese momento y tratamientos realizados por el niño.
- Informes de alta de AE con los resultados de las pruebas realizadas, la confirmación o no del diagnóstico de asma y la gravedad de la misma, el tratamiento recomendado.

### Criterios de derivación a Atención Especializada

– Cuando sea necesario confirmar o completar el diagnóstico, tras la valoración de la historia, la exploración

física, y tras la realización de las pruebas disponibles en AP.

– Cuando no se disponga de los recursos necesarios para valorar los posibles desencadenantes o la función pulmonar.

– Cuando el niño con asma no lleve un buen control de su enfermedad o sufra un empeoramiento de la gravedad del asma, habiéndose comprobado previamente que la clasificación, el tratamiento indicado según la gravedad del asma, la técnica inhalatoria, y la adherencia a todos los aspectos terapéuticos son correctos.

– Cuando los niños cumplan criterios de asma grave, de control difícil o de riesgo vital.

– Cuando el niño con asma se pueda beneficiar de un tratamiento con inmunoterapia. Corresponderá a AE el estudio alergológico completo necesario para la iniciación o no de la inmunoterapia.

### Criterios de alta por parte de Atención Especializada

– Cuando la derivación fue motivada por la presencia de una duda diagnóstica, la AE mantendrá el control del niño hasta que se confirme o excluya el diagnóstico.

– Cuando la derivación fue realizada por la gravedad del asma o por una evolución no favorable, el control se mantendrá hasta que mejore su gravedad o, como mínimo, mientras mantenga el tratamiento con corticoides orales de mantenimiento. Cuando ha habido un episodio de riesgo vital se aconseja el seguimiento en función del criterio del médico del hospital.

– Cuando se precise inmunoterapia:

- a) El especialista de AE explicará al niño y familiares cómo se va administrar la inmunoterapia.
- b) La fase inicial del tratamiento con inmunoterapia, así como la primera dosis de los cambios de lote, se realizará bajo supervisión del equipo responsable.
- c) En AP se administrará la inmunoterapia indicada por el alergólogo y/o neumólogo, en el período de mantenimiento, tras la fase de inicio administrada en AE.
- d) Mientras dure la inmunoterapia se controlará al niño en AE, al menos una vez al año.

### BIBLIOGRAFÍA

1. García-Marcos L, Quirós AB, Hernández GG, Guillén-Grima F, Díaz CG, Urena IC, et al. Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain. *Allergy*. 2004;59:1301-7.
2. Aguinaga O I, Arnedo PA, Bellido J, Guillén GF, Suárez Varela MM. The prevalence of asthma-related symptoms in 13-14-year-old children from 9 Spanish populations. The Spanish Group of the ISAAC Study (International Study of Asthma and Allergies in Childhood). *Med Clin (Barc)*. 1999; 112:171-5.



3. Carvajal-Uruena I, García-Marcos L, Busquets-Monge R, Morales Suárez-Varela M, García DA, Batlles-Garrido J, et al. Variaciones geográficas en la prevalencia de síntomas de asma en los niños y adolescentes españoles. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Fase III España. Arch Bronconeumol. 2005;41:659-66.
4. Jablonski S. Syndrome: le mot de jour. Am J Med Genet. 1991;39:342-6.
5. Warner JO, Naspitz CK. Third International Pediatric Consensus statement on the management of childhood asthma. International Pediatric Asthma Consensus Group. Pediatr Pulmonol. 1998;25:1-17.
6. Halonen M, Stern DA, Lohman C, Wright AL, Brown MA, Martínez FD. Two subphenotypes of childhood asthma that differ in maternal and paternal influences on asthma risk. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160:564-70.
7. Kozyrskyj AL, Mustard CA, Becker AB. Childhood wheezing syndromes and healthcare data. Pediatr Pulmonol. 2003;36:131-6.
8. Kurukulaaratchy RJ, Fenn MH, Waterhouse LM, Matthews SM, Holgate ST, Arshad SH. Characterization of wheezing phenotypes in the first 10 years of life. Clin Exp Allergy. 2003;33:573-8.
9. London SJ, James GW, Avol E, Rappaport EB, Peters JM. Family history and the risk of early-onset persistent, early-onset transient, and late-onset asthma. Epidemiology. 2001;12:577-83.
10. Martínez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. N Engl J Med. 1995;332:133-8.
11. Martínez FD. What have we learned from the Tucson Children's Respiratory Study? Paediatr Respir Rev. 2002;3:193-7.
12. Najafi N, Demanet C, Dab I, De Waele M, Malfroot A. Differential cytology of bronchoalveolar lavage fluid in asthmatic children. Pediatr Pulmonol. 2003;35:302-8.
13. Stein RT, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Lombardi E, Taussig L, et al. Peak flow variability, methacholine responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. Thorax. 1997;52:946-52.
14. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. Lancet. 1999;354:541-5.
15. Stevenson EC, Turner G, Heaney LG, Schock BC, Taylor R, Gallagher T, et al. Bronchoalveolar lavage findings suggest two different forms of childhood asthma. Clin Exp Allergy. 1997;27:1027-35.
16. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martínez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. J Allergy Clin Immunol. 2003;111:661-75.
17. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW, et al. Outcome of Asthma and Wheezing in the First 6 Years of Life: Follow-up through Adolescence. Am J Respir Crit Care Med. 2005;172:1253-8.
18. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martínez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162:1403-6.
19. Kulig M, Bergmann R, Klettke U, Wahn V, Tacke U, Wahn U. Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life. J Allergy Clin Immunol. 1999;103:1173-9.
20. Sasai K, Furukawa S, Muto T, Baba M, Yabuta K, Fukuwatari Y. Early detection of specific IgE antibody against house dust mite in children at risk of allergic disease. J Pediatr. 1996;128:834-40.
21. Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, Arshad SH. Egg allergy in infancy predicts respiratory allergic disease by 4 years of age. Pediatr Allergy Immunol. 2000;11:162-7.
22. Comité de asma de la SEICAP. Guía para la atención del niño asmático. Protocolo diagnóstico y terapéutico del asma infantil. Allergol Immunopathol (Madr). 2000;28:1-63.
23. Pardos MC, Fuertes Fernández-Espinar J, Nerín DLP I, González Pérez-Yarza E. Cuando se considera positivo el test de broncodilatación. An Esp Pediatr. 2002;57:5-11.
24. McGill C, Malik G, Turner SW. Validation of a hand-held exhaled nitric oxide analyzer for use in children. Pediatr Pulmonol. 2006;41:1053-7.
25. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171:912-30.
26. Taylor DR. Nitric oxide as a clinical guide for asthma management. J Allergy Clin Immunol. 2006;117:259-62.
27. Smith SR, Strunk RC. Acute asthma in the pediatric emergency department. Pediatr Clin North Am. 1999;46:1145-65.
28. Smith SR, Baty JD, Hodge D III. Validation of the pulmonary score: An asthma severity score for children. Acad Emerg Med. 2002;9:99-104.
29. Cates CJ, Rowe BH, Bara A. Holding chambers versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2002;CD000052-.
30. Castro-Rodríguez JA, Rodrigo GJ. Beta-agonists through metered-dose inhaler with valved holding chamber versus nebulizer for acute exacerbation of wheezing or asthma in children under 5 years of age: A systematic review with meta-analysis. J Pediatr. 2004;145:172-7.
31. Cates CJ, Crilly JA, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2006;CD000052.
32. Global strategy for asthma management and prevention (updated 2006: Global Initiative for Asthma (GINA). Disponible en: <http://www.ginasthma.org>; 2006.
33. British guideline on the management of asthma. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/download.html>; 2005.
34. Benito Fernández J, Mintegui Raso S, Sánchez Echaniz J, Vázquez Ronco MA, Pijoan Zubizarreta JI. Eficacia de la administración precoz de bromuro de ipratropio nebulizado en niños con crisis de asma. An Esp Pediatr. 2000;53:217-22.
35. Zorc JJ, Pusic MV, Ogborn CJ, Lebet R, Duggan AK. Ipratropium bromide added to asthma treatment in the pediatric emergency department. Pediatrics. 1999;103:748-52.
36. Qureshi F, Pestian J, Davis P, Zaritsky A. Effect of nebulized ipratropium on the hospitalization rates of children with asthma. N Engl J Med. 1998;339:1030-5.
37. Plotnick LH, Ducharme FM. Combined inhaled anticholinergics and beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children. Cochrane Database Syst Rev. 2000;CD000060.
38. Everard ML, Bara A, Kurian M, Elliott TM, Ducharme F. Anticholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years. Cochrane Database Syst Rev. 2002;CD001279.
39. Goggin N, Macarthur C, Parkin PC. Randomized trial of the addition of ipratropium bromide to albuterol and corticosteroid therapy in children hospitalized because of an acute

- asthma exacerbation. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001;155:1329-34.
40. Craven D, Kercksmar CM, Myers TR, O'riordan MA, Golonka G, Moore S. Ipratropium bromide plus nebulized albuterol for the treatment of hospitalized children with acute asthma. *J Pediatr.* 2001;138:51-8.
  41. Benito-Fernández J, González-Balenciaga M, Capape-Zache S, Vázquez-Ronco MA, Mintegi-Raso S. Salbutamol via metered-dose inhaler with spacer versus nebulization for acute treatment of pediatric asthma in the emergency department. *Pediatr Emerg Care.* 2004;20:656-9.
  42. Tal A, Levy N, Bearman JE. Methylprednisolone therapy for acute asthma in infants and toddlers: A controlled clinical trial. *Pediatrics.* 1990;86:350-6.
  43. Daugbjerg P, Brenoe E, Forchhammer H, Frederiksen B, Glazowski MJ, Ibsen KK, et al. A comparison between nebulized terbutaline, nebulized corticosteroid and systemic corticosteroid for acute wheezing in children up to 18 months of age. *Acta Paediatr.* 1993;82:547-51.
  44. Becker JM, Arora A, Scarfone RJ, Spector ND, Fontana-Penn ME, Gracely E, et al. Oral versus intravenous corticosteroids in children hospitalized with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103:586-90.
  45. Barnett PL, Caputo GL, Baskin M, Kuppermann N. Intravenous versus oral corticosteroids in the management of acute asthma in children. *Ann Emerg Med.* 1997;29:212-7.
  46. Scarfone RJ, Fuchs SM, Nager AL, Shane SA. Controlled trial of oral prednisone in the emergency department treatment of children with acute asthma. *Pediatrics.* 1993;92:513-8.
  47. Schuh S, Reisman J, Alshehri M, Dupuis A, Corey M, Arseneault R, et al. A comparison of inhaled fluticasone and oral prednisone for children with severe acute asthma. *N Engl J Med.* 2000;343:689-94.
  48. Nakanishi AK, Klasner AK, Rubin BK. A randomized controlled trial of inhaled flunisolide in the management of acute asthma in children. *Chest.* 2003;124:790-4.
  49. Butz AM, Riekert KA, Eggleston P, Winkelstein M, Thompson RE, Rand C. Factors associated with preventive asthma care in inner-city children. *Clin Pediatr (Phila).* 2004;43:709-19.
  50. Stevens MW, Gorelick MH. Short-term outcomes after acute treatment of pediatric asthma. *Pediatrics.* 2001;107:1357-62.
  51. Zorc JJ, Scarfone RJ, Li Y, Hong T, Harmelin M, Grunstein L, et al. Scheduled follow-up after a pediatric emergency department visit for asthma: A randomized trial. *Pediatrics.* 2003;111:495-502.
  52. Busquets Monge RM, Escribano Montaner A, Fernández Benítez M, García-Marcos L, Garde Garde J, Ibero Iborra M, et al. Consensus statement on the management of paediatric asthma. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2006;34:88-101.
  53. Kuehni CE. Phenotype specific treatment of obstructive airways disease in infancy and childhood: New recommendations of the Swiss Paediatric Pulmonology Group. *Swiss Med Wkly.* 2005;135:95-100.
  54. Tal A, Simon G, Vermeulen JH, Petru V, Cobos N, Everard ML, et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler versus inhaled corticosteroids alone in the treatment of asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2002;34:342-50.
  55. Van den Berg NJ, Ossip MS, Hederos CA, Anttila H, Ribeiro BL, Davies PI. Salmeterol/fluticasone propionate (50/100 microg) in combination in a Diskus inhaler (Seretide) is effective and safe in children with asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2000;30:97-105.
  56. Simons FE, Villa JR, Lee BW, Teper AM, Lyttle B, Aristizabal G, et al. Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma: A randomized, double-blind, crossover study. *J Pediatr.* 2001;138:694-8.
  57. Martínez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. *Pediatrics.* 2002;109:362-7.
  58. Bisgaard H. Persistent wheezing in very young preschool children reflects lower respiratory inflammation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1290-1.
  59. Chavasse R, Seddon P, Bara A, McKean M. Short acting beta agonists for recurrent wheeze in children under 2 years of age. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;CD002873.
  60. McKean M, Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;CD001107.
  61. Reinhardt D, Zehmisch T, Becker B, Nagel-Hiemke M. Age-dependency of alpha- and beta-adrenoceptors on thrombocytes and lymphocytes of asthmatic and nonasthmatic children. *Eur J Pediatr.* 1984;142:111-6.
  62. Prendiville A, Green S, Silverman M. Airway responsiveness in wheezy infants: evidence for functional beta adrenergic receptors. *Thorax.* 1987;42:100-4.
  63. Lodrup Carlsen KC, Pettersen M, Carlsen KH. Is bronchodilator response in 2-yr-old children associated with asthma risk factors? *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15:323-30.
  64. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med.* 2006;354:1998-2005.
  65. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med.* 2006;354:1985-97.
  66. Bisgaard H, Munck SL, Nielsen JP, Petersen W, Ohlsson SV. Inhaled budesonide for treatment of recurrent wheezing in early childhood. *Lancet.* 1990;336:649-51.
  67. Bisgaard H, Gillies J, Groenewald M, Maden C. The effect of inhaled fluticasone propionate in the treatment of young asthmatic children: A dose comparison study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:126-31.
  68. Connett GJ, Warde C, Wooler E, Lenney W. Use of budesonide in severe asthmatics aged 1-3 years. *Arch Dis Child.* 1993;69:351-5.
  69. De Blic J, Delacourt C, Le Bourgeois M, Mahut B, Ostinelli J, Caswell C, et al. Efficacy of nebulized budesonide in treatment of severe infantile asthma: A double-blind study. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;98:14-20.
  70. Gleeson JG, Price JF. Controlled trial of budesonide given by the nebulizer in preschool children with asthma. *BMJ.* 1988;297:163-6.
  71. Noble V, Ruggins NR, Everard ML, Milner AD. Inhaled budesonide for chronic wheezing under 18 months of age. *Arch Dis Child.* 1992;67:285-8.
  72. Teper AM, Colom AJ, Kofman CD, Maffey AF, Vidaurreta SM, Bergada I. Effects of inhaled fluticasone propionate in children less than 2 years old with recurrent wheezing. *Pediatr Pulmonol.* 2004;37:111-5.
  73. Teper AM, Kofman CD, Szulman GA, Vidaurreta SM, Maffey AF. Fluticasone improves pulmonary function in children under 2 years old with risk factors for asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:587-90.
  74. Kajosaari M, Syvanen P, Forars M, Juntunen-Backman K. Inhaled corticosteroids during and after respiratory syncytial virus-bronchiolitis may decrease subsequent asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2000;11:198-202.

75. Reijonen T, Korppi M, Kuikka L, Remes K. Anti-inflammatory therapy reduces wheezing after bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1996;150:512-7.
76. Hofhuis W, Van der Wiel EC, Nieuwhof EM, Hop WC, Affourit MJ, Smit FJ, et al. Efficacy of fluticasone propionate on lung function and symptoms in wheezy infants. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:328-33.
77. Fox GF, Everard ML, Marsh MJ, Milner AD. Randomized controlled trial of budesonide for the prevention of post-bronchiolitis wheezing. *Arch Dis Child.* 1999;80:343-7.
78. Bisgaard H. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:379-83.
79. Straub DA, Moeller A, Minocchieri S, Hamacher J, Sennhauser FH, Hall GL, et al. The effect of montelukast on lung function and exhaled nitric oxide in infants with early childhood asthma. *Eur Respir J.* 2005;25:289-94.
80. Bisgaard H, Zielen S, García-García ML, Johnston SL, Gilles L, Menten J, et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:315-22.
81. Straub DA, Minocchieri S, Moeller A, Hamacher J, Wildhaber JH. The effect of montelukast on exhaled nitric oxide and lung function in asthmatic children 2 to 5 years old. *Chest.* 2005;127:509-14.
82. Sekhsaria S, Alam M, Sait T, Starr B, Parekh M. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in combination with a long-acting beta2-agonist in asthmatic children under age 5. *J Asthma.* 2004;41:575-82.
83. Glass J, Archer LN, Adams W, Simpson H. Nebulised cromoglycate, theophylline, and placebo in preschool asthmatic children. *Arch Dis Child.* 1981;56:648-51.
84. Bertelsen A, Andersen JB, Busch P, Daugbjerg P, Friis B, Hansen L, et al. Nebulised sodium cromoglycate in the treatment of wheezy bronchitis. A multicentre double-blind placebo controlled study. *Allergy.* 1986;41:266-70.
85. Conway SP, Houlshby WT. Slow release theophylline in preschool asthmatics. *Arch Dis Child.* 1986;61:1024-6.
86. Furfaro S, Spier S, Drblik SP, Turgeon JP, Robert M. Efficacy of cromoglycate in persistently wheezing infants. *Arch Dis Child.* 1994;71:331-4.
87. Tasche MJ, Van der Wouden JC, Uijen JH, Ponsioen BP, Bernsen RM, Suijlekom-Smit LW, et al. Randomized placebo-controlled trial of inhaled sodium cromoglycate in 1-4-year-old children with moderate asthma. *Lancet.* 1997;350:1060-4.
88. Geller-Bernstein C, Levin S. Nebulised sodium cromoglycate in the treatment of wheezy bronchitis in infants and young children. *Respiration.* 1982;43:294-8.
89. Cogswell JJ, Simpkins MJ. Nebulised sodium cromoglycate in recurrently wheezy preschool children. *Arch Dis Child.* 1985;60:736-8.
90. Grimfeld A, Holgate ST, Canonica GW, Bonini S, Borres MP, Adam D, et al. Prophylactic management of children at risk for recurrent upper respiratory infections: The Preventia I Study. *Clin Exp Allergy.* 2004;34:1665-72.
91. Baran D. A comparison of inhaled budesonide and beclomethasone dipropionate in childhood asthma. *Br J Dis Chest.* 1987;81:170-5.
92. Price JF, Weller PH. Comparison of fluticasone propionate and sodium cromoglycate for the treatment of childhood asthma (an open parallel group study). *Respir Med.* 1995;89:363-8.
93. Petersen W, Karup-Pedersen F, Friis B, Howitz P, Nielsen F, Stromquist LH. Sodium cromoglycate as a replacement for inhaled corticosteroids in mild-to-moderate childhood asthma. *Allergy.* 1996;51:870-5.
94. Peden DB, Berger WE, Noonan MJ, Thomas MR, Hendricks VL, Hamedani AG, et al. Inhaled fluticasone propionate delivered by means of two different multidose powder inhalers is effective and safe in a large pediatric population with persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;102:32-8.
95. Baker JW, Mellon M, Wald J, Welch M, Cruz-Rivera M, Walton-Bowen K. A multiple-dosing, placebo-controlled study of budesonide inhalation suspension given once or twice daily for treatment of persistent asthma in young children and infants. *Pediatrics.* 1999;103:414-21.
96. Ferguson AC, Spier S, Manjra A, Versteegh FG, Mark S, Zhang P. Efficacy and safety of high-dose inhaled steroids in children with asthma: A comparison of fluticasone propionate with budesonide. *J Pediatr.* 1999;134:422-7.
97. Mellon M. Efficacy of budesonide inhalation suspension in infants and young children with persistent asthma. Budesonide Inhalation Suspension Study Group. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104:191-9.
98. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. The Childhood Asthma Management Program Research Group. *N Engl J Med.* 2000;343:1054-63.
99. Nielsen KG, Bisgaard H. The effect of inhaled budesonide on symptoms, lung function, and cold air and methacholine responsiveness in 2- to 5-year-old asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:1500-6.
100. Arets HG, Kamps AW, Brackel HJ, Mulder PG, Vermue NA, Van der Ent CK. Children with mild asthma: Do they benefit from inhaled corticosteroids? *Eur Respir J.* 2002;20:1470-5.
101. Verona E, Petrov D, Cserhati E, Hofman J, Geppé N, Medley H, et al. Fluticasone propionate in asthma: A long term dose comparison study. *Arch Dis Child.* 2003;88:503-9.
102. García García ML, Wahn U, Gilles L, Swern A, Tozzi CA, Polos P. Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6- to 14-year-old patients with mild asthma: the MOSAIC study. *Pediatrics.* 2005;116:360-9.
103. Szeffler SJ, Phillips BR, Martínez FD, Chinchilli VM, Lemanske RF, Strunk RC, et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:233-42.
104. Pearlman DS, Lampl KL, Dowling PJ Jr, Miller CJ, Bonuccelli CM. Effectiveness and tolerability of zafirlukast for the treatment of asthma in children. *Clin Ther.* 2000;22:732-47.
105. Knorr B, Matz J, Bernstein JA, Nguyen H, Seidenberg BC, Reiss TF, et al. Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-year-old children: A randomized, double-blind trial. Pediatric Montelukast Study Group. *JAMA.* 1998;279:1181-6.
106. Meyer KA, Arduino JM, Santanello NC, Knorr BA, Bisgaard H. Response to montelukast among subgroups of children aged 2 to 14 years with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:757-62.
107. Bisgaard H, Zielen S, García-García ML, Johnston SL, Gilles L, Menten J, et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:315-22.
108. Kavuru M, Melamed J, Gross G, LaForce C, House K, Prillaman B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate combined in a new powder inhalation device for the treatment of asthma: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105:1108-16.
109. 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.

110. Lundborg M, Wille S, Bjermer L, Tilling B, Lundgren M, Telg G, et al. Maintenance plus reliever budesonide/formoterol compared with a higher maintenance dose of budesonide/formoterol plus formoterol as reliever in asthma: An efficacy and cost-effectiveness study. *Curr Med Res Opin.* 2006;22:809-21.
111. Nguyen WT, Stewart C, Fisher K, Tolley E, Lew DB, Self TH. Maintenance asthma treatment with fluticasone/salmeterol combination via Diskus: Effect on outcomes in inner-city children enrolled in TennCare. *Allergy Asthma Proc.* 2005;26:129-34.
112. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu Y, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:129-36.
113. Pohunek P, Kuna P, Jorup C, De Boeck K. Budesonide/formoterol improves lung function compared with budesonide alone in children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2006;17:458-65.
114. Sheikh S, Goldsmith LJ, Howell L, Eid N. Comparison of the efficacy of inhaled fluticasone propionate, 880 microg/day, with flunisolide, 1500 microg/day, in moderate-to-severe persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999;83:300-4.
115. Heuck C, Heickendorff L, Wolthers OD. A randomized controlled trial of short term growth and collagen turnover in asthmatics treated with inhaled formoterol and budesonide. *Arch Dis Child.* 2000;83:334-9.
116. Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: Effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med.* 2006;144:904-12.
117. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: A comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest.* 2006;129:15-26.
118. Salmeterol y formoterol: riesgo de reacciones asmáticas graves. *Inf Terapeutica SNS.* 2006;30:110-3.
119. Seddon P, Bara A, Ducharme FM, Lasserson TJ. Oral xanthines as maintenance treatment for asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;CD002885.
120. Van der Wouden JC, Tasche MJ, Bernsen RM, Uijen JH, De Jongste JC, Ducharme FM. Inhaled sodium cromoglycate for asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;CD002173.
121. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet LP, Hedgercock S, Blogg M, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy.* 2004;59:709-17.
122. Holgate ST, Chuchalin AG, Hebert J, Lotvall J, Persson GB, Chung KF, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy.* 2004;34:632-8.
123. Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, Walters EH. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;CD003559.
124. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:969-74.
125. Abramson M, Puy R, Weiner J. Immunotherapy in asthma: An updated systematic review. *Allergy.* 1999;54:1022-41.
126. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;CD001186.
127. Abramson M, Puy R, Weiner J. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;4:CD001186.
128. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. WHO position paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy.* 1998;53 Suppl:1-42.
129. Canonica GW, Passalacqua G. Noninjection routes for immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:437-48.
130. Wilson DR, Torres LI, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;CD002893.
131. Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, Bukantz SC. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). *J Allergy Clin Immunol.* 1987;79:660-77.
132. Álvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling HJ, Valovirta E. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy.* 2006;61 Suppl 82:1-20.
133. Pham-Thi N, De Blic J, Scheinmann P. Sublingual immunotherapy in the treatment of children. *Allergy.* 2006;61 Suppl 81:7-10.
134. Bousquet J. Sublingual Immunotherapy: Validated! *Allergy.* 2006;61:5-6.
135. National Institutes of Health. National Heart LaBI. Expert Panel Report 2. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. NIH Publication N° 02-5075, 2002.
136. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Bethesda (Maryland, USA): National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute, 2005.
137. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, Abramson M, Haywood P, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;CD001117.
138. Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. *Thorax.* 2004;59:94-9.
139. Guevara JP, Wolf FM, Grum CM, Clark NM. Effects of educational interventions for self management of asthma in children and adolescents: Systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2003;326:1308-9.
140. Wolf FM, Guevara JP, Grum CM, Clark NM, Cates CJ. Educational interventions for asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;CD000326.
141. Kamps AW, Brand PL, Kimpen JL, Maille AR, Overgoor-van de Groes AW, Helsdingen-Peek LC, et al. Outpatient management of childhood asthma by paediatrician or asthma nurse: randomised controlled study with one year follow up. *Thorax.* 2003;58:968-73.
142. Kamps AW, Roorda RJ, Kimpen JL, Overgoor-van de Groes AW, Helsdingen-Peek LC, Brand PL. Impact of nurse-led outpatient management of children with asthma on healthcare resource utilisation and costs. *Eur Respir J.* 2004;23:304-9.
143. Roman Piñana J, Korta Murua J, Neira Rodríguez A, Martínez Fernández M. Educación y autocuidados en el asma. En: Cobos Barroso N, González Pérez-Yarza E, editors. Barcelona: Ergón; 2003. p. 635-55.
144. Plan Regional de Atención al Niño y Adolescente con Asma (PRANA). Dirección Regional de Salud Pública. Consejería de Salud y Servicios Sanitarios. Gobierno del Principado de Asturias, 2002.
145. Asma en la edad pediátrica. Proceso asistencial integrado. Consejería de Salud. Junta de Andalucía 2003.
146. Toelle BG, Ram FS. Written individualised management plans for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;CD002171.

147. Gibson PG, Ram FS, Powell H. Asthma education. *Respir Med.* 2003;97:1036-44.
148. Domínguez Aurrecochea B, Lora Espinosa A, Fernández Carazo C, Praena Crespo M, Montón Álvarez J. Educación sanitaria y asma. En: Cano Garcinuño A, Díaz Vázquez C, Montón Álvarez J, editores. *Asma en el niño y en el adolescente.* Barcelona: Ergón; 2004. p. 159-84.
149. Díaz Vázquez C. Educación sanitaria a padres y niños con asma. *FMC.* 1999;6:611-23.
150. Bhogal S, Zemek R, Ducharme FM. Written action plans for asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3: CD005306.
151. Newman SP, Clarke SW. Therapeutic aerosols 1—physical and practical considerations. *Thorax.* 1983;38:881-6.
152. Clarke SW, Newman SP. Therapeutic aerosols 2—Drugs available by the inhaled route. *Thorax.* 1984;39:1-7.
153. O'Callaghan C, Barry PW. How to choose delivery devices for asthma. *Arch Dis Child.* 2000;82:185-7.
154. Pedersen S, Frost L, Arnfred T. Errors in inhalation technique and efficiency in inhaler use in asthmatic children. *Allergy.* 1986;41:118-24.
155. Pauwels R, Newman S, Borgstrom L. Airway deposition and airway effects of antiasthma drugs delivered from metered-dose inhalers. *Eur Respir J.* 1997;10:2127-38.
156. Brown PH, Greening AP, Crompton GK. Large volume spacer devices and the influence of high dose beclomethasone dipropionate on hypothalamo-pituitary-adrenal axis function. *Thorax.* 1993;48:233-8.
157. O'Connell EJ. Optimizing inhaled corticosteroid therapy in children with chronic asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2005;39:74-83.
158. Lowenthal D, Kattan M. Facemasks versus mouthpieces for aerosol treatment of asthmatic children. *Pediatr Pulmonol.* 1992;14:192-6.
159. Sánchez Jiménez J, Gairi J, Miró X, Cobos N. Tractament inhalatori en el nen. Dispositius i tècniques d'administració en nens menors de 5 anys (I). *Pediatr Catalana.* 1998;58: 89-97.
160. Sánchez Jiménez J, Gairi J, Miró X, Cobos N. Tractament inhalatori en el nen. Dispositius i tècniques d'administració en nens de més de 5 anys (II). *Pediatr Catalana.* 1998;58: 231-51.
161. Taburet AM, Schmit B. Pharmacokinetic optimisation of asthma treatment. *Clin Pharmacokinet.* 1994;26:396-418.
162. Bisgaard H, Klug B, Sumbly BS, Burnell PK. Fine particle mass from the Diskus inhaler and Turbuhaler inhaler in children with asthma. *Eur Respir J.* 1998;11:1111-5.
163. Newhouse MT. Asthma therapy with aerosols: are nebulizers obsolete? A continuing controversy. *J Pediatr.* 1999;135: 5-8.
164. Martínez F, Godfrey S. Management of wheezing in infants and preschool children. En: *Wheezing disorders in the preschool child.* 1st ed. New York: Martin Dunitz; 2003. p. 123-43.
165. Escribano Montaner A, Ibero Iborra M, Garde Garde J, Gartner S, Villa Asensi J, Pérez Frías J. Protocolos terapéuticos en asma infantil. En: *Protocolos Diagnóstico-terapéuticos AEP. Neumología y Alergia.* Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2003. p. 187-210.
166. Plaza Moral V, Álvarez Gutierrez FJ, Casán Clará P, Cobos Barroso N, López Viña A, Llauger Roselló MA, et al. Guía española para el manejo del asma (GEMA). *Arch bronconeumol.* 2003;39 Supl 15:1-42.
167. Ram FS, Wright J, Brocklebank D, White JE. Systematic review of clinical effectiveness of pressurised metered dose inhalers versus other hand held inhaler devices for delivering beta (2)agonists bronchodilators in asthma. *BMJ.* 2001;323: 901-5.