

Consenso sobre tratamiento del asma en Pediatría

R.M. Busquets Monge^a, A. Escribano Montaner^a, M. Fernández Benítez^b,
L. García-Marcos^{a,b}, J. Garde Garde^b, M. Ibero Iborra^b, L. Pardos Rocamora^a,
J. Sánchez Jiménez^a, E. Sánchez Sánchez^a, J. Sanz Ortega^b y J.R. Villa Asensi^a

^aSociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP). ^bSociedad Española de Inmunología y Alergia Pediátrica (SEICAP). España.

PRESENTACIÓN

Cuando se aprobó por la Sociedad Española de Inmunología Clínica y Alergia Pediátrica y por la Sociedad Española de Neumología Pediátrica la organización de una reunión conjunta en mayo de 2004, fue iniciativa de ambas directivas crear una comisión mixta que redactara un documento en el que se recogiera lo esencial en el tratamiento del asma en el niño en una visión unificadora de criterios, hasta ahora, aparentemente diversos.

La primera reunión de esta comisión tuvo lugar en junio de 2003 y en ella se sentaron las bases para este documento. Se acordó dedicar una especial atención a las épocas de la vida en la que el asma es más complicada, tanto en su diagnóstico como en su tratamiento. Por primera vez en una guía de este tipo se ha incluido la predicción del fenotipo de asma como una variable que se debe tener en cuenta en algunas decisiones terapéuticas.

No se ha pretendido que este documento sea una guía exhaustiva, y por tanto aspectos tan fundamentales como la educación y los autocuidados no se han tratado debido a que son temas en los que el consenso es universal.

Lo más importante del documento es la conjunción de dos visiones –hasta ahora aparentemente distintas– sobre el asma en el niño. Cada una de las frases de este documento ha sido revisada cuidadosamente y es asumida corporativamente tanto por una Sociedad como por la otra. El objetivo fundamental es, por tanto, ofrecer un criterio claro y uniforme sobre el tratamiento del asma en Pediatría.

Ambas Sociedades hacen votos para que esta colaboración no acabe aquí, sino que continúe regularmente con otras iniciativas, incluyendo la futura actualización de este documento.

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 el 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 (del 7 al 10%) en los niños de 6-7 años. Las sibilancias graves son mucho menos frecuentes en ambas edades (en torno al 2%) y también han aumentado en el grupo de 6-7 años, mientras se mantienen en el grupo de 13-14 años¹. En estas edades, parece existir una mayor prevalencia y gravedad del asma en las zonas costeras en relación a la meseta^{2,3}.

Definición

Para el propósito de este documento, referido al niño (con especial atención a las edades tempranas de la vida) donde la fisiopatología del asma es en buena parte desconocida, la definición más adecuada es la de los consensos pediátricos^{4,5}, como sigue: “sibilancias recurrentes y/o tos persistentes en una situación en la que el asma es probable y se han descartado otras enfermedades menos frecuentes”. A partir de los 3 años el asma se hace progresivamente más definitiva y a partir de los 6-7 años, cuando ya pueden aplicarse las definiciones fisiopatológicamente más estrictas de los consensos generales (GINA⁶, NHLBI⁷, GEMA⁸, etc.).

Correspondencia: García-Marcos.

Coordinador del Grupo de Trabajo para el Consenso sobre Tratamiento del Asma Infantil, Sociedad Española de Neumología Pediátrica y Sociedad Española de Inmunología y Alergia Pediátrica.

Correo electrónico: lgmarcos@um.es

Fenotipos de asma

Aunque la fisiopatología del asma está lejos de ser comprendida, sí parecen existir diferentes fenotipos clínicos de esta enfermedad que han sido bien caracterizados en diversas cohortes en varios países⁹⁻¹⁹ y de las que existen numerosas publicaciones. Aún con cierta cautela, creemos 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 exacta definición de estos fenotipos es, por consiguiente, básica.

Asma transitoria

1. Se inicia antes de los 3 años y tiende a desaparecer entre los 6 y 8 años. Supone entre el 40 y el 50% de todos los casos de asma.

2. No es atópica (inmunoglobulina E [IgE] total normal y/o pruebas cutáneas y/o Phadiatop negativo, junto con la ausencia de estigmas –dermatitis atópica, por ejemplo– o de antecedentes familiares alérgicos).

3. Función pulmonar disminuida desde el nacimiento y normal a los 11 años.

Asma persistente precoz

1. Se inicia antes de los 3 años y persiste más allá de los 6-8 años. Supone del 28 al 30% de todos los casos de asma.

2. Función pulmonar normal al año y disminuida a los 6 años.

Se pueden diferenciar dos subfenotipos.

Atópico

1. IgE total elevada y/o pruebas cutáneas positivas, generalmente con estigmas y antecedentes familiares alérgicos.

2. Hiperrespuesta bronquial positiva.

3. Suele persistir a los 13 años.

4. La primera crisis suele aparecer después del año.

5. Predominio en varones.

No atópico

1. IgE total normal y pruebas cutáneas negativas, sin estigmas ni antecedentes familiares alérgicos.

2. Aumento de la hiperrespuesta bronquial que se va reduciendo a lo largo de los años.

3. Suele desaparecer a los 13 años.

4. La primera crisis suele ser antes del año y relacionada con una bronquiolitis por virus sincitial respiratorio.

5. Afecta por igual a ambos sexos.

Asma tardía

1. Se inicia entre los 3 y 6 años. Supone entre el 20% y el 30% de todos los casos de asma.

2. Función pulmonar normal a los 6 años que se deteriora posteriormente.

3. Frecuentemente atópica (antecedentes en la madre, rinitis durante los primeros años y pruebas cutáneas positivas a los 6 años).

4. Predominio en varones.

5. Es el asma persistente atópica, pero de comienzo tardío.

Predicción del fenotipo asmático

Desde el punto de vista práctico, es importante intentar clasificar el fenotipo de un determinado niño en las primeras crisis. Un niño que presenta sibilancias precoces y posee un factor de riesgo mayor o dos menores de los indicados más adelante tendrá una probabilidad alta de padecer un asma persistente atópica. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que estos criterios ofrecen una sensibilidad baja (39,3%; es decir, incluyen bastantes falsos negativos) pero una especificidad bastante alta (82,1%; es decir, excluyen casi todos los falsos positivos)²⁰.

Factores de riesgo mayores

1. Diagnóstico médico de asma en los padres.

2. Diagnóstico médico de dermatitis atópica.

Factores de riesgo menores

1. Diagnóstico médico de rinitis.

2. Sibilancias no relacionadas con resfriados.

3. Eosinofilia igual o superior a 4%.

El desarrollo de IgE específica frente al huevo durante el primer año de vida es un índice predictivo de riesgo de enfermedad atópica, siendo el principal y más precoz marcador serológico de una posterior sensibilización a alérgenos inhalantes y del desarrollo de patología alérgica respiratoria^{21,22}. Además, cuando la alergia al huevo se asocia a dermatitis atópica la probabilidad de presentar a los 4 años patología alérgica respiratoria se eleva al 80%²³.

DIAGNÓSTICO DEL ASMA EN EL NIÑO

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. Deben constatar los síntomas y signos y las características de las crisis, valorar los períodos intercrisis e identificar los factores precipitantes y agravantes (v. en la fig. 1 el algoritmo diagnóstico).

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 res-

puesta al tratamiento. En niños colaboradores debe realizarse por espirometría forzada que por su sencillez y coste es la prueba principal para objetivar la obstrucción bronquial. En niños no colaboradores se utilizan otras pruebas, como la pletismografía corporal, la oscilometría por impulsos, las resistencias por oclusión o la compresión toracoabdominal.

Se debe estudiar la reversibilidad de dicha obstrucción bronquial y/o el grado de hiperrespuesta de los bronquios. Para ello se utilizan las pruebas broncodinámicas, como la prueba de broncodilatación y las de hiperrespuesta bronquial inespecífica (metacolina, ejercicio, etc.).

Prueba broncodilatadora

Consiste en realizar una espirometría forzada basal y repetirla a los 15 min de haber administrado un agonista β_2 -adrenérgico inhalado de corta duración (salbutamol 400 μ g = 4 pulsaciones, o equivalente de terbutalina). Debe constituir una exploración habitual en todo niño con sospecha de asma, incluso cuando el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) sea normal. No se recomienda la utilización de medidores portátiles del flujo espiratorio máximo (PEF) para el diagnóstico funcional de asma.

Hay distintos métodos o índices para expresar la respuesta broncodilatadora y, de ellos, el más utilizado es el cambio porcentual respecto al valor inicial en el FEV₁; es decir: $\Delta\% = [(FEV_1 \text{ post} - FEV_1 \text{ pre}) / FEV_1 \text{ pre}] \times 100$. Se considera positivo un incremento del FEV₁ del 12% sobre el basal o el 9% sobre el teórico⁸ (evidencia C). Una función pulmonar normal con prueba broncodilatadora negativa no excluye el diagnóstico de asma.

Hiperrespuesta bronquial

Las pruebas de provocación bronquial demuestran la presencia o ausencia de hiperrespuesta bronquial inespecífica y/o específica (por alérgenos). Habitualmente no son necesarias para el diagnóstico y seguimiento del niño asmático, pero pueden ser muy útiles para el diagnóstico diferencial.

Valoración alérgica

El objetivo de esta valoración es determinar si existe un alérgeno o alérgenos relevantes implicados en la patología 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: *prick-test* (sencilla, rápida y segura) o intradermorreacción; sin embargo, en ocasiones podemos encontrar falsos positivos o negativos, siendo preciso complementar con otras técnicas diagnósticas como la determinación de IgE antígeno específica en suero (RAST o CAP system). En ocasiones puede ser necesaria la prueba de provocación bronquial específica, con el fin de detectar el alérgeno desencadenante implicado.

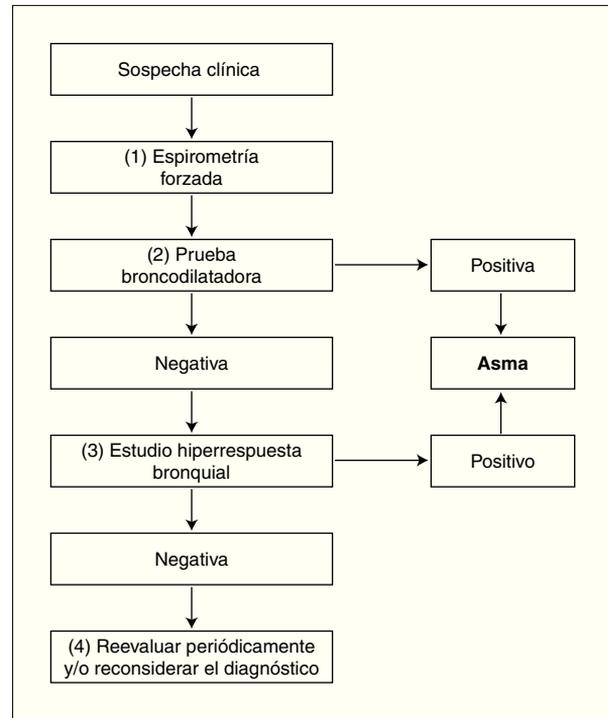


Figura 1. Algoritmo para el diagnóstico de asma (modificada de la ref.⁵¹).

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

TRATAMIENTO DEL EPISODIO AGUDO EN PEDIATRÍA

Consideraciones generales

1. El abordaje terapéutico de la crisis aguda de asma dependerá de su gravedad.
2. Existen escasos protocolos sobre el episodio agudo del lactante, basándose la utilización de fármacos en la experiencia clínica y la extrapolación de datos obtenidos de 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 agudización.
- b) La medicación administrada previamente.
- c) El tratamiento de mantenimiento que pueda estar recibiendo.
- d) La existencia de enfermedades asociadas.

5. Las crisis leves y moderadas pueden tratarse en atención primaria.

TABLA 1. Gravedad del episodio agudo de asma*

	Leve	Moderada	Grave	Parada respiratoria inminente
Disnea	Caminando Puede tumbarse	Al hablar Lactante: llanto más suave y corto; dificultad para alimentarse Prefiere sentarse	En reposo Lactante deja de comer Arqueado hacia delante	
Habla	Frasas largas	Frasas cortas	Palabras	
Conciencia	Posible agitación	Agitación	Agitación	Confusión
Frecuencia respiratoria	Aumentada	Aumentada	Muy aumentada	
Frecuencias respiratorias en niños despiertos				
		< 2 meses	< 60/min	
		2-12 meses	< 50/min	
		1-5 años	< 40/min	
		6-8 años	< 30/min	
Músculos accesorios y retracciones supraesternales	Normalmente no	Habitualmente	Habitualmente	Movimiento paradójico tóraco-abdominal
Sibilancias	Moderadas, al final de la espiración	Audibles	Generalmente audibles	Ausencia de sibilancias
Pulso lat./min	Normal	Aumentado	Muy aumentado	Bradycardia
Límites normales de la frecuencia del pulso en niños				
		Lactantes	2-12 meses	< 160/min
		Preescolares	1-2 años	< 120/min
		Escolares	2-8 años	< 110/min
PEF tras broncodilatador % previsto o % sobre el mejor	> 80%	60-80%	< 60%	
PaO ₂ (aire ambiente) y/o PaCO ₂	Normal Prueba no necesaria	> 60 mmHg	< 60 mmHg Posible cianosis	
	< 45 mmHg	< 45 mmHg	> 45 mmHg	
SaO ₂ % (aire ambiente)	> 95%	91-95%	< 90%	

*La presencia de varios parámetros, pero no necesariamente todos, indica la clasificación general de la exacerbación.

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

En la tabla 1 se establece un sistema de evaluación de la gravedad del episodio agudo de asma modificado de la GINA⁶.

Fármacos

Agonistas β_2 -adrenérgicos de corta duración. Constituyen la primera línea de tratamiento. Sus beneficios en el tratamiento de la crisis han sido suficientemente contrastados²⁴⁻³³ (evidencia B). La vía inhalatoria es la de elección por presentar una mayor efectividad con menos efectos secundarios.

El sistema de inhalador presurizado con cámara espaciadora es tan efectivo, si no más, que los nebulizadores en el servicio de urgencias, siendo de elección en el tratamiento de episodio leve o moderado de asma^{31,34,35} (evidencia B).

Bromuro de ipratropio. En algunos estudios se ha mostrado útil asociado a los β_2 agonistas de acción corta en las crisis moderadas o graves³⁶⁻³⁸ aunque la evidencia de su uso en lactantes es limitada y contradictoria³⁹⁻⁴¹. La dosis nebulizada es de 250 μ g/4-6 h en menores de 30 kg y

Figura 2. Tratamiento del episodio agudo de asma en atención primaria. AA-β₂-AC: agonista adrenérgico β₂ de corta duración; BI: bromuro de ipratropio; GC: glucocorticoide; v.o.: vía oral; i.m.: vía intramuscular.

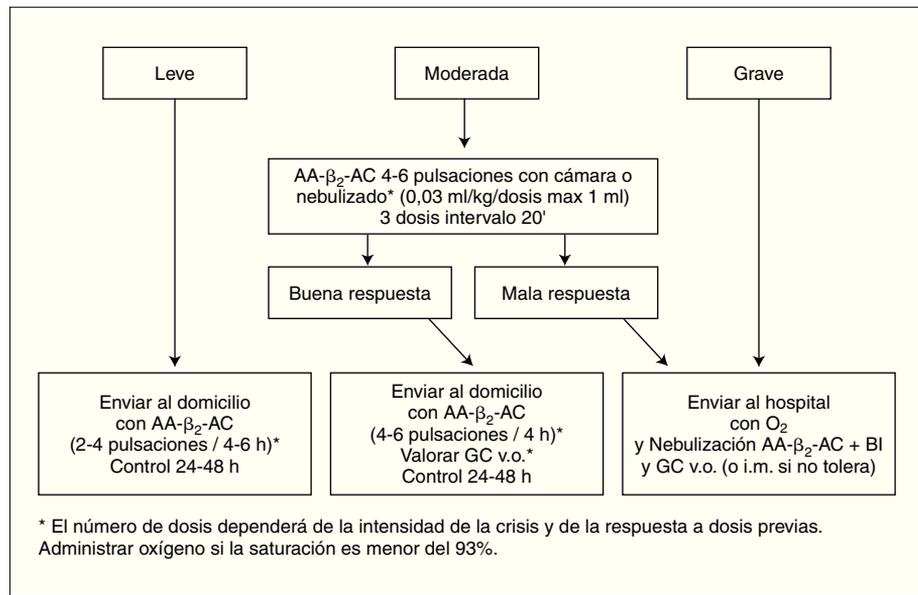
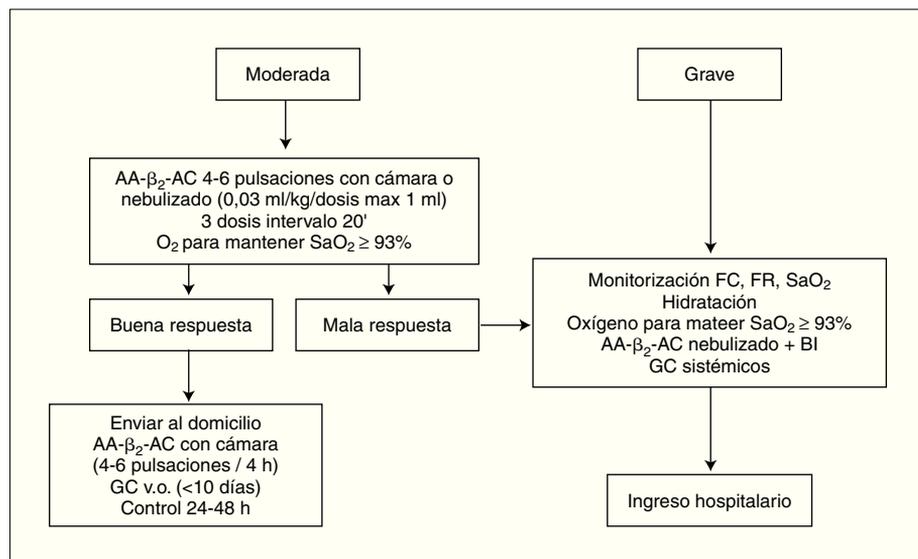


Figura 3. Tratamiento del episodio agudo de asma en urgencias del hospital. No se debe suspender el tratamiento de mantenimiento, aunque se puede ajustar la dosis. AA-β₂-AC: agonista adrenérgico β₂ de corta duración; BI: bromuro de ipratropio; FC: frecuencia cardíaca; FR: frecuencia respiratoria; GC: glucocorticoide; SaO₂: saturación de oxígeno; v.o.: vía oral.



500 µg/4-6 h en mayores 30 kg. No debe sustituir a los agonistas β₂-adrenérgicos.

Glucocorticoides. Han mostrado su beneficio cuando se usan precozmente^{42,43} (evidencia B) siendo la vía oral la de elección, sobre la parenteral^{44,45}. No existen evidencias suficientes para utilizar los corticoides inhalados en las crisis agudas⁴⁶⁻⁴⁸ (evidencia B). La dosis recomendada es de 1-2 mg/kg/día de prednisona (máximo 60 mg) o equivalente. Cuando el médico decida retirar la medicación antes de los 10 días no es preciso reducir la dosis progresivamente.

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

Tratamiento en atención primaria

El algoritmo del tratamiento del episodio agudo de asma en atención primaria se recoge en la figura 2.

Tratamiento en urgencias

En la figura 3 se indica el algoritmo del tratamiento del episodio agudo de asma en urgencias del hospital.

TABLA 2. Objetivos del tratamiento del asma en la infancia (GINA)⁶

Conseguir que los síntomas crónicos sean mínimos o inexistentes
Prevenir las exacerbaciones
Mantener la función pulmonar lo más próxima posible a los niveles normales
Mantener niveles normales de actividad, incluyendo ejercicio
Evitar los efectos adversos de la medicación antiastmática
Prevenir la evolución hacia la limitación irreversible del flujo aéreo
Prevenir la mortalidad por asma

TABLA 3. Fármacos antiastmáticos en pediatría

Broncodilatadores	Antiinflamatorios
Agonistas β_2 de acción corta:	Corticoides inhalados
Salbutamol	Budesonida
Terbutalina	Fluticasona
Agonistas β_2 de acción prolongada	Corticoides orales
Salmeterol	Prednisona
Formoterol	Prednisolona
Anticolinérgicos:	Metilprednisolona
Bromuro de ipratropio	Antileucotrienos
	Montelukast
	Cromonas
	Cromoglicato disódico
	Nedocromil sódico

TABLA 4. Dosis equipotenciales de corticoides inhalados ($\mu\text{g}/\text{día}$)* (evidencia D)

	Dosis bajas	Dosis medias	Dosis altas
Budesonida	≤ 200	200-400	> 400
Fluticasona	≤ 100	100-250	> 250

*En niños de menos de 40 kg de peso.

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO EN PEDIATRÍA

El tratamiento de mantenimiento consta de tres apartados:

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

Este documento no pretende ser exhaustivo y, por tanto, para temas generales de evitación de desencadenantes, de educación o de farmacología de la medicación antiastmática se aconseja acudir a guías cortas como los protocolos promovidos por la Asociación Española de Pediatría (AEP)^{49,50} o las guías más extensas como: Guía para la Atención del Niño Asmático de la SEICAP⁵¹, Asma en Pediatría⁵², Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA)⁸, o Global Strategy for Asthma Management and Prevention de la Global Initiative for Asthma (GINA)⁶.

Tratamiento farmacológico

Esta sección se divide en dos apartados de acuerdo a la edad del paciente que hay que tratar: niños de hasta 3 años y niños de más de 3 años. La mayoría de las guías se centran en el adulto aunque tengan algún apartado dedicado al niño. Ninguna especifica 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 del asma (tabla 2).

Los fármacos antiastmáticos se dividen en dos grupos fundamentales: broncodilatadores (utilizados habitualmente como aliviadores de síntomas) y antiinflamatorios (controladores de la enfermedad) (tabla 3).

Los fármacos fundamentales en el control del asma son los corticoides inhalados. Las dosis equipotenciales de estos fármacos se recogen en la tabla 4.

La adición de agonistas β_2 de acción prolongada a los corticoides inhalados permite utilizar dosis menores de éstos. Estas combinaciones terapéuticas han sido extensamente probadas en adultos y niños de edad escolar^{53,54}.

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

1. 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 instaure⁵⁵.

2. La mayoría de estos episodios son secundarios a infecciones virales¹⁴.

3. La inflamación subyacente en estos casos es probablemente distinta a la del asma atópico del escolar o del adolescente⁵⁶.

4. Existen pocos trabajos en los que se puedan basar con seguridad los criterios de tratamiento en estas edades, por lo que –en muchos casos– habrá que iniciar un tratamiento y variarlo o interrumpirlo si no es efectivo^{33,57}.

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

- a) El lactante posee receptores β_2 funcionantes^{29,58}.
- 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.

6. Se debe tener en cuenta que en los lactantes se hace necesario un diagnóstico diferencial con otras patologías como: reflujo gastroesofágico, fibrosis quística, malformaciones broncopulmonares, inmunodeficiencias, etc.

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 tratamiento⁵⁹⁻⁶⁵ (evidencia B). 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 dudosa⁶⁶⁻⁶⁸ (evidencia B).

Antagonistas de los receptores de los leucotrienos. Sólo existen dos trabajos en estas edades. En uno de ellos, los niños tratados tuvieron menos recurrencias durante el mes posterior al episodio de bronquiolitis⁶⁹; en otro, estos fármacos redujeron la inflamación bronquial en niños atópicos⁷⁰. Por tanto, su utilización no está suficientemente avalada en la actualidad.

Agonistas β_2 -adrenérgicos de larga duración. En este grupo de edad no están actualmente recomendados de forma rutinaria.

Asociación de agonistas β_2 -adrenérgicos de larga duración y glucocorticoides inhalados. Sólo existe un trabajo no controlado en niños de esta edad⁷¹. Aunque sus resultados son positivos, se debería esperar a disponer de más estudios sobre el efecto sinérgico de los glucocorticoides y de los agonistas β_2 -adrenérgicos de larga duración en esta edad para recomendar esta asociación en niños de menos de 3 años.

Otros fármacos antiasmáticos como las cromonas o las teofilinas no han demostrado su utilidad en lactantes⁷²⁻⁷⁸.

Clasificación

En la tabla 5 se indica el sistema de clasificación del asma en el niño de esta edad.

Tratamiento

La tabla 6 recoge el tratamiento de mantenimiento en el niño de menos de 3 años.

Niños mayores de 3 años

Consideraciones generales

1. Hasta los 6 años se solapan niños que pertenecen al grupo de asma transitoria y niños que tendrán asma persistente precoz. Otros niños comenzarán a tener asma por primera vez constituyendo el grupo de asma persistente de comienzo tardío¹⁶.

TABLA 5. Clasificación* del asma en el niño⁴⁹

Episódica ocasional	<ul style="list-style-type: none"> – Episodios de pocas horas o días de duración < de una vez cada 10-12/semanas – Máximo 4-5 crisis al año – Asintomático en la intercrisis con buena tolerancia al ejercicio <p><i>Exploración funcional respiratoria:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Normal en las intercrisis
Episódica frecuente	<ul style="list-style-type: none"> – Episodios < de una vez cada 5-6 semanas (máximo 6-8 crisis/año) – Sibilancias a esfuerzos intensos – Intercrisis asintomáticas <p><i>Exploración funcional respiratoria:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Normal en las intercrisis
Persistente moderada	<ul style="list-style-type: none"> – Episodios > de una vez cada 4-5 semanas – Síntomas leves en las intercrisis – Sibilancias a esfuerzos moderados – Síntomas nocturnos \leq 2 veces por semana – Necesidad de β_2-agonistas \leq 3 veces por semana <p><i>Exploración funcional respiratoria:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – PEF o FEV₁ \geq 70% del valor predicho – Variabilidad del PEF entre el 20-30%
Persistente grave	<ul style="list-style-type: none"> – Episodios frecuentes – Síntomas en las intercrisis – Requerimientos de β_2-agonistas > 3 veces por semana – Síntomas nocturnos > 2 veces por semana – Sibilancias a esfuerzos mínimos <p><i>Exploración funcional en la intercrisis:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – PEF o FEV₁ < 70% de su valor predicho – Variabilidad del PEF > 30%

*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).

2. 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 persistente¹⁴.

3. A partir de los 6 años probablemente son pocos los niños afectados de sibilancias transitorias, por lo que la mayoría de ellos van a sufrir sibilancias persistentes bien de comienzo precoz o de comienzo tardío^{14,16,17,19}.

Fármacos

Glucocorticoides inhalados. Su eficacia en estas edades está bien contrastada^{47,57,79-89} (evidencia A).

Agonistas β_2 -adrenérgicos de larga duración. Existen varios ensayos clínicos en niños de estas edades, tanto con salmeterol como con formoterol, que obtienen buenos resultados con efectos secundarios superponibles a los de los agonistas de acción corta^{90,91}.

Antagonistas de los receptores de los antileucotrienos. Hay datos suficientes de su efectividad en estas edades,

TABLA 6. Tratamiento de mantenimiento del asma en el niño de menos de 3 años

	Control de base de la enfermedad	Alivio síntomas
Episódica ocasional	No precisa	AA-β ₂ -AC a demanda
Episódica frecuente Sin factores de riesgo Con factores de riesgo	Habitualmente no precisa GCI dosis bajas	
Persistente moderada <i>(Antes dar este paso es preciso replantearse el diagnóstico y la adecuada administración del tratamiento)</i>	GCI dosis medias <i>(Valorar respuesta a los 3 meses. Retirar si no hay respuesta y si no existen factores de riesgo)</i>	
Persistente grave	GCI dosis altas Si no hay control adecuado, considerar una o varias: – Añadir AA-β ₂ -AL – Añadir ARLT – Añadir GC v.o.	

AA-β₂-AC: agonista adrenérgico β₂ de corta duración; AA-β₂-AL: agonista adrenérgico β₂ de larga duración; ARLT: antagonista de los receptores de los leucotrienos; GC: glucocorticoides; GCI: glucocorticoides inhalados; v.o.: vía oral.

aunque su capacidad antiinflamatoria es menor que la de los corticoides inhalados. La dimensión de su efecto como ahorradores de corticoides está por determinar⁹²⁻⁹⁶ (evidencia A).

Cromonas. Una revisión sistemática de 24 ensayos clínicos concluye que en tratamiento a largo plazo, el efecto del cromoglicato sódico no es mejor que el del placebo, por lo que su utilización es actualmente dudosa⁹⁷ (evidencia A).

Asociación de agonistas β₂-adrenérgicos de larga duración y glucocorticoides inhalados. Existen datos sobre el papel de los agonistas β₂-adrenérgicos de larga duración en el control del asma en terapia combinada con corticoides inhalados en esta edad^{53,54,98} (evidencia A). La ad-

ministración de esta combinación en el mismo dispositivo podría ser más efectiva que su administración por separado⁹⁹.

La inmunoterapia específica (si se cumplen las indicaciones que se especifican en el apartado dedicado a ella) puede tener 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 5.

Tratamiento

La tabla 7 recoge el tratamiento de mantenimiento del niño de más de 3 años.

TABLA 7. Tratamiento de mantenimiento del niño de más de 3 años

	Control de base de la enfermedad			Alivio síntomas
	Tratamiento farmacológico		Inmunoterapia	
	Elección	Alternativa		
Episódica ocasional	No precisa			AA-β ₂ -AC a demanda
Episódica frecuente	GCI dosis bajas	ARLT Cromonas(?)	IT*	
Persistente moderada	GCI dosis medias + AA-β ₂ -AL	GCI dosis medias + ARLT	IT*	
Persistente grave	GCI dosis altas + AA-β ₂ -AL <i>Si no hay control adecuado, considerar una o varias:</i> – Aumentar dosis GCI – Añadir ARLT – Añadir GC orales			

*Valorar según apartado 4.2.
AA-β₂-AC: agonista adrenérgico β₂ de corta duración; AA-β₂-L: agonista adrenérgico β₂ de larga duración; ARLT: antagonista de los receptores de los leucotrienos; GC: glucocorticoides; GCI: glucocorticoides inhalados; v.o.: vía oral.

Inmunoterapia específica

Un reciente metaanálisis pone de manifiesto un efecto beneficioso en términos de reducción de síntomas, de medicación de rescate y mantenimiento, y de hiperrespuesta bronquial, tanto específica como inespecífica, pero sólo cuando se utilizan extractos estandarizados biológicamente¹⁰⁰⁻¹⁰³ (evidencia A).

La inmunoterapia específica está indicada cuando se cumplen los siguientes criterios¹⁰⁴ (evidencia D):

1. 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.
2. Cuando los síntomas no se controlan de forma adecuada mediante la evitación del alérgeno y el tratamiento farmacológico.
3. Cuando el enfermo presenta síntomas tanto nasales como pulmonares.
4. Cuando el paciente (o sus padres o tutores legales) no desean someterse a un tratamiento farmacológico a largo plazo.
5. Cuando el tratamiento farmacológico provoca efectos adversos.

La inmunoterapia específica está contraindicada¹⁰⁴ (evidencia D):

1. En niños con inmunopatías graves o hepatopatía crónica.
2. En situaciones psicosociales que no permitan un adecuado seguimiento.
3. 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.

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 cinco¹⁰⁴ (evidencia D).

La inmunoterapia sublingual puede ser una alternativa a la subcutánea^{105,106} (evidencia C) y no suele tener los efectos adversos sistémicos que en rarísimas ocasiones ha tenido la subcutánea¹⁰⁷.

Tanto en la inmunoterapia específica subcutánea como sublingual sólo deben utilizarse extractos alérgicos que estén estandarizados biológicamente¹⁰⁴ (evidencia B).

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

SISTEMAS DE INHALACIÓN

Consideraciones generales

1. La cantidad de fármaco que se administra a un niño con asma dependerá del tipo de medicación, el sistema de inhalación, las características del paciente y de la interacción entre estos factores.
2. De las diferentes vías de administración de fármacos de que disponemos, actualmente la vía inhalatoria es la de elección^{108,109} (aunque no todos los fármacos antiastmáticos están disponibles por esta vía, como los anti-leucotrienos y las metil-xantinas).
3. 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).
4. La reevaluación de la técnica debe formar parte de las visitas clínicas de control.
5. En niños de 0 a 5 años existe poca o ninguna evidencia en la que basar las recomendaciones que se indican.
6. 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 años¹¹⁰ (tabla 8).

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 sistemas¹¹¹. Por tanto, los inhaladores pre-

TABLA 8. Sistemas de inhalación en niños⁸

	Elección	Alternativa
< 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 seco¹²⁰ (evidencia A).

surizados con aplicación directa en 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 bronquial¹¹² (evidencia A). Su utilización con corticoides inhalados disminuye la biodisponibilidad sistémica de éstos y el riesgo de efectos sistémicos¹¹³ (evidencia B).

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 pulmonar¹¹⁴, por ello, a partir de los 4 años de edad, en cuanto sea posible y colaboren de forma adecuada, hay que pasar a una cámara de volumen grande y sin mascarilla^{115,116}.

Inhaladores de polvo seco

Los inhaladores de polvo seco no contienen propelentes, las dosis son homogéneas, la técnica de inhalación es más fácil que con el inhalador presurizado, y son de tamaño 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 este 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^{117,118}. El riesgo de efectos secundarios aumenta con la deposición orofaríngea. Los más utilizados son los de sistema multidosis (accuhaler y turbuhaler). Con ambos sistemas es suficiente un flujo inspiratorio de 30 l/min. Estos dispositivos se recomiendan a partir de los 5-6 años de edad.

Nebulizadores

En la actualidad el uso de los nebulizadores en el domicilio para el tratamiento de mantenimiento queda restringido a casos especiales¹¹⁹, y los tipo *jet* con fuente de oxígeno, sólo para los servicios de urgencias.

RELACIÓN ENTRE ATENCIÓN PRIMARIA Y ESPECIALIZADA

1. La atención al niño asmático debe llevarse a cabo de forma coordinada entre atención primaria y especializada.

2. Cada área sanitaria necesitará concretar esta coordinación de acuerdo con los recursos que existan en ella.

3. La organización de planes de atención al niño asmático deberá llevarse a cabo contando con atención primaria y especializada.

4. Los principios generales de esta coordinación son los siguientes:

a) La atención especializada tendrá más protagonismo a medida que el asma sea más grave y viceversa.

b) El pediatra de atención primaria remitirá al niño a la unidad de alergia o neumología cuando:

- Necesite una valoración alergológica y/o funcional.
- No pueda controlar el asma adecuadamente.
- Se den circunstancias personales y/o familiares del niño que lo aconsejen.

c) El pediatra de atención especializada (alergólogo o neumólogo):

- Hará una valoración funcional/alergológica de la que informará al pediatra de atención primaria.
- Recomendará unas pautas de tratamiento que el pediatra de atención primaria procurará seguir teniendo en cuenta la meta de control de la enfermedad.

5. La espirometría forzada con prueba de broncodilatación puede ser una técnica útil en pediatría de atención primaria tanto para el diagnóstico como para el seguimiento del niño asmático.

ANEXO. Niveles de evidencia utilizados en este documento

Nivel	Fuentes de la evidencia ⁶
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

6. El Phadiatop y/o el *prick-test* podrían ser útiles como *screening* alergológico en atención primaria.

7. Sin embargo para la realización de la espirometría forzada y del *prick-test* se requiere una logística determinada y una formación adecuada, adquirida en unidades de neumología o alergología pediátrica.

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 OI, 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. Davies DP. Asthma: a follow up statement from an international paediatric asthma consensus group. *Arch Dis Child*. 1992;67:240-8.
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. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. National Institutes of Health National Heart, Lung, and Blood Institute 2002. Maryland: Bethesda; 2002.
7. A sixth-part asthma management program. En: Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Maryland: Bethesda; 2002. p. 102.
8. Plaza Moral V, Álvarez Gutiérrez 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.
9. 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.
10. Kozyrskyj AL, Mustard CA, Becker AB. Childhood wheezing syndromes and healthcare data. *Pediatr Pulmonol*. 2003;36:131-6.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Martínez FD. What have we learned from the Tucson Children's Respiratory Study? *Paediatr Respir Rev*. 2002;3:193-7.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Bentur L, Canny GJ, Shields MD, Kerem E, Schuh S, Reisman JJ, et al. Controlled trial of nebulized albuterol in children younger than 2 years of age with acute asthma. *Pediatrics*. 1992;89:133-7.
25. Kraemer R, Graf BU, Casaulta AC, Weder M, Birrer P. Clinical and physiological improvement after inhalation of low-dose beclomethasone dipropionate and salbutamol in wheezy infants. *Respiration*. 1997;64:342-9.
26. Fox GF, Marsh MJ, Milner AD. Treatment of recurrent acute wheezing episodes in infancy with oral salbutamol and prednisolone. *Eur J Pediatr*. 1996;155:512-6.
27. Prendiville A, Green S, Silverman M. Bronchial responsiveness to histamine in wheezy infants. *Thorax*. 1987;42:92-9.
28. Prendiville A, Green S, Silverman M. Paradoxical response to nebulised salbutamol in wheezy infants, assessed by partial expiratory flow-volume curves. *Thorax*. 1987;42:86-91.
29. Prendiville A, Green S, Silverman M. Airway responsiveness in wheezy infants: Evidence for functional beta adrenergic receptors. *Thorax*. 1987;42:100-4.
30. Ray MS, Singh V. Comparison of nebulized adrenaline versus salbutamol in wheeze associated respiratory tract infection in infants. *Indian Pediatr*. 2002;39:12-22.
31. Delgado A, Chou KJ, Silver EJ, Crain EF. Nebulizers vs metered-dose inhalers with spacers for bronchodilator therapy to treat wheezing in children aged 2 to 24 months in a pediatric emergency department. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157:76-80.
32. Hofhuis W, Van der Wiel EC, Tiddens HA, Brinkhorst G, Holland WP, De Jongste JC, et al. Bronchodilation in infants with malacia or recurrent wheeze. *Arch Dis Child*. 2003;88:246-9.
33. 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.
34. Rubilar L, Castro-Rodríguez JA, Girardi G. Randomized trial of salbutamol via metered-dose inhaler with spacer versus nebulizer for acute wheezing in children less than 2 years of age. *Pediatr Pulmonol*. 2000;29:264-9.
35. Wildhaber JH, Devadason SG, Hayden MJ, Eber E, Summers QA, LeSouef PN. Aerosol delivery to wheezy infants: A comparison between a nebulizer and two small volume spacers. *Pediatr Pulmonol*. 1997;23:212-6.
36. Benito Fernández J, Mintegui Raso S, Sánchez Echaniz J, Vázquez Ronco MA, Pijoán Zubizarreta JL. Eficacia de la administración precoz de bromuro de ipratropio nebulizado en niños con crisis de asma. *An Esp Pediatr*. 2000;53:217-22.

37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
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. 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.
50. Ibero Iborra M, Escribano Montaner A, Sirvent Gómez J, García Hernández G, Martínez Gimeno A, Fernández Benítez M. Protocolos diagnósticos en asma bronquial. En: *Protocolos Diagnóstico-terapéuticos AEP. Neumología y Alergia*. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2003. p. 171-86.
51. 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.
52. García-Marcos L, Garde Garde J, Escribano Montaner A, Malmierca Sánchez F. *Asma en Pediatría*. Barcelona: Edipharma; 2002.
53. 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.
54. 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.
55. Martínez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. *Pediatrics*. 2002;109:362-7.
56. Bisgaard H. Persistent wheezing in very young preschool children reflects lower respiratory inflammation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1290-1.
57. McKean M, Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;CD001107.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. Gleeson JG, Price JF. Controlled trial of budesonide given by the nebulizer in preschool children with asthma. *BMJ*. 1988;297:163-6.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. Reijonen T, Korppi M, Kuikka L, Remes K. Anti-inflammatory therapy reduces wheezing after bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1996;150:512-7.
69. Bisgaard H. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:379-83.
70. 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.
71. 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.
72. Glass J, Archer LN, Adams W, Simpson H. Nebulised cromoglycate, theophylline, and placebo in preschool asthmatic children. *Arch Dis Child*. 1981;56:648-51.

73. 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.
74. Conway SP, Houlsby WT. Slow release theophylline in preschool asthmatics. *Arch Dis Child*. 1986;61:1024-6.
75. Furfaro S, Spier S, Drblik SP, Turgeon JP, Robert M. Efficacy of cromoglycate in persistently wheezing infants. *Arch Dis Child*. 1994;71:331-4.
76. 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.
77. Geller-Bernstein C, Levin S. Nebulised sodium cromoglycate in the treatment of wheezy bronchitis in infants and young children. *Respiration*. 1982;43:294-8.
78. Cogswell JJ, Simpkins MJ. Nebulised sodium cromoglycate in recurrently wheezy preschool children. *Arch Dis Child*. 1985;60:736-8.
79. Baran D. A comparison of inhaled budesonide and beclomethasone dipropionate in childhood asthma. *Br J Dis Chest*. 1987;81:170-5.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. Lenney W, Pedersen S, Boner AL, Ebbutt A, Jenkins MM. Efficacy and safety of salmeterol in childhood asthma. *Eur J Pediatr*. 1995;154:983-90.
91. Bensch G, Berger WE, Blokhin BM, Socolovsky AL, Thomson MH, Till MD, et al. One-year efficacy and safety of inhaled formoterol dry powder in children with persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;89:180-90.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. Simons FE, Villa JR, Lee BW, Teper AM, Lyttle B, Aristizábal G, et al. Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma: A randomized, double-blind, crossover study. *J Pediatr*. 2001;138:694-8.
96. 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.
97. 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.
98. Russell G, Williams DA, Weller P, Price JF. Salmeterol xinafoate in children on high dose inhaled steroids. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1995;75:423-8.
99. Nelson HS, Chapman KR, Pyke SD, Johnson M, Pritchard JN. Enhanced synergy between fluticasone propionate and salmeterol inhaled from a single inhaler versus separate inhalers. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:29-36.
100. Abramson M, Puy R, Weiner J. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;4:CD001186.
101. Abramson M, Puy R, Weiner J. Immunotherapy in asthma: An updated systematic review. *Allergy*. 1999;54:1022-41.
102. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;CD001186.
103. 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.
104. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. WHO position paper. Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy*. 1998;53 Suppl:1-42.
105. Canonica GW, Passalacqua G. Noninjection routes for immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:437-48.
106. Wilson DR, Torres LI, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; CD002893.
107. Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, Bukantz SC. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). *J Allergy Clin Immunol*. 1987;79:660-77.
108. Newman SP, Clarke SW. Therapeutic aerosols 1—physical and practical considerations. *Thorax*. 1983;38:881-6.
109. Clarke SW, Newman SP. Therapeutic aerosols 2—Drugs available by the inhaled route. *Thorax*. 1984;39:1-7.
110. O'Callaghan C, Barry PW. How to choose delivery devices for asthma. *Arch Dis Child*. 2000;82:185-7.
111. Pedersen S, Frost L, Arnfred T. Errors in inhalation technique and efficiency in inhaler use in asthmatic children. *Allergy*. 1986;41:118-24.

- 112.** 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.
- 113.** 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.
- 114.** Lowenthal D, Kattan M. Facemasks versus mouthpieces for aerosol treatment of asthmatic children. *Pediatr Pulmonol.* 1992;14:192-6.
- 115.** 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.
- 116.** 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.
- 117.** Taburet AM, Schmit B. Pharmacokinetic optimisation of asthma treatment. *Clin Pharmacokinet.* 1994;26:396-418.
- 118.** Bisgaard H, Klug B, Sumby BS, Burnell PK. Fine particle mass from the Diskus inhaler and Turbuhaler inhaler in children with asthma. *Eur Respir J.* 1998;11:1111-5.
- 119.** Newhouse MT. Asthma therapy with aerosols: Are nebulizers obsolete? A continuing controversy. *J Pediatr.* 1999;135:5-8.
- 120.** 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.