

# Guía de práctica clínica sobre asma (1ª parte)

M. Merino Hernández<sup>a</sup> (coordinadora), J. Aranguren Castro<sup>b</sup>, M. Callén Blecua<sup>c</sup>, J. Elorz Lambarri<sup>d</sup>, A. Etxeberria Agirre<sup>e</sup>, J.B. Galdiz Iturri<sup>f</sup>, I. Irizar Aranburu<sup>g</sup>, I. Lekue Alkorta<sup>h</sup>, M.A. Lizarraga Azparren<sup>i</sup>, M. Maeztu López de Alda<sup>j</sup>, M.ªL. Marqués González<sup>k</sup>, A. Martínez González<sup>l</sup>, M. Merino Hernández<sup>a</sup>, J.M. Merino Nazábal<sup>m</sup>, R. Rotaeche del Campo<sup>n</sup> y M. Villar Álvarez<sup>o</sup>

<sup>a</sup>Médico de Familia. Hospital Donostia. Guipúzcoa. <sup>b</sup>Médico de Familia. Centro de Salud Lutzana. Vizcaya. <sup>c</sup>Pediatra. Centro de Salud Bidebieta. Guipúzcoa. <sup>d</sup>Pediatra. Sección de Neumología Pediátrica. Hospital de Cruces. Vizcaya. <sup>e</sup>Farmacéutica de Atención Primaria. Guipúzcoa. <sup>f</sup>Neumólogo. Hospital de Cruces. Vizcaya. <sup>g</sup>Médico de Familia. Centro de Salud Idiazábal. Guipúzcoa. <sup>h</sup>Farmacéutica de Atención Primaria. Vizcaya. <sup>i</sup>Pediatra. Centro de Salud Erandio. Vizcaya. <sup>j</sup>Enfermera. Centro de Salud Lutzana. Vizcaya. <sup>k</sup>Médico de Familia. Centro de Salud Leioa. Vizcaya. <sup>l</sup>Médico de Familia. Centro de Salud La Paz. Vizcaya. <sup>m</sup>Neumólogo. Hospital Donostia. Guipúzcoa. <sup>n</sup>Médico de Familia. Centro de Salud Alza. Guipúzcoa. <sup>o</sup>Pediatra. Sección de Neumología Pediátrica. Hospital de Basurto. Vizcaya. España.

## JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS Y METODOLOGÍA DE LA GUÍA

### Prevalencia y repercusiones sanitarias del asma

El asma es una enfermedad crónica de elevada prevalencia, que en nuestro medio afecta aproximadamente al 10% de los niños<sup>1</sup>. En el año 2002 en la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV) las enfermedades del grupo respiratorio constituyeron el tercer motivo de hospitalización en población general, por detrás de las enfermedades del aparato circulatorio y del digestivo<sup>2</sup>. El asma es la enfermedad crónica más frecuente en la infancia y adolescencia. La importancia del asma radica en su elevada frecuencia, en el carácter de enfermedad crónica que afecta a la calidad de vida, al absentismo escolar y laboral, y en los elevados costes sanitarios que genera. Se estima que un elevado porcentaje del coste que origina el asma está ocasionado por su mal control<sup>3</sup>.

La prevalencia de asma difiere en función del método diagnóstico utilizado y de la zona geográfica. En niños, según la fase III del estudio ISAAC (International Study of Asthma and Alergies in Childhood)<sup>4,5</sup> llevada a cabo entre

los años 2001 y 2002, la prevalencia actual de asma (síntomas en el último año) es del 8,5% en Guipúzcoa y del 12,2% en Vizcaya en el grupo de 6-7 años, y del 12,8 y 13,8%, respectivamente, en el grupo de 13-14 años. De todos los encuestados en los colegios de Guipúzcoa el 1,7 y el 2,8% refería haber tenido silbidos o pitos en el pecho tan intensos como para dificultar el habla (prevalencia actual de asma grave). El 13,3% de los niños de 6-7 años y el 21,7% en el grupo de mayor edad referían haber sido diagnosticados alguna vez de asma. En un estudio previo realizado en Guipúzcoa en una muestra de 2.884 niños de 5 a 13 años la prevalencia acumulada de asma por diagnóstico médico fue del 8,8%<sup>6</sup>.

Durante los últimos años ha habido un incremento de la prevalencia de asma infantil menor del esperado y preferentemente a costa de formas leves en niños pequeños, sin cambios en las formas graves ni en los adolescentes ni adultos jóvenes. Así, en el estado español, con los datos preliminares de la fase III del estudio ISAAC, puede decirse que entre 1994 y 2002 la prevalencia del asma no se ha modificado en el grupo de edad de 10-13 años, estabilizándose en torno al 10%. Sin embargo, entre los niños de 6-7 años la

© Osakidetza-Servicio Vasco de Salud. Dirección de Asistencia Sanitaria.

El documento completo, para niños y adultos, está disponible en: <http://www.respirar.org> y <http://www.avpap.org>

*Financiación:* Esta guía de práctica clínica ha sido financiada por Osakidetza-Servicio Vasco de Salud y con la ayuda de una beca del Departamento de Sanidad (convocatoria 2003, B.O.P.V. del 14 de julio de 2003).

*Sociedades colaboradoras:* Esta guía cuenta con el respaldo de la Sociedad Vasca de Medicina de Familia y Comunitaria (OSATZEN), la Sociedad Vasco-Navarra de Pediatría (SVNP), la Sociedad Vasco-Navarra de Patología Respiratoria (SVNPAR), la Asociación Vasca de Pediatría de atención primaria (AVPap) y la Sociedad de Emergencias EKALME-SEMES de Euskadi. Miembros de estas sociedades han colaborado en su autoría y revisión.

**Correspondencia:** Dra. M. Callén Blecua.

Bera-bera, 78, 2º. 20009 San Sebastián. España.

Correo electrónico: [mcallen@apge.osakidetza.net](mailto:mcallen@apge.osakidetza.net)

**TABLA 1. Aspectos más problemáticos de la atención al paciente asmático en nuestro medio**

- Abandono o interrupciones frecuentes del tratamiento
- Insuficiente educación al paciente asmático
- Bajo uso de la espirometría y deficiencias en la realización de la técnica
- Problemas organizativos en la atención al paciente con asma, que se traducen en ausencia de controles periódicos
- Discontinuidad en la atención del paciente, que acude principalmente durante las crisis
- Infrautilización de corticoides inhalados en pacientes con asma persistente. Paradójicamente se produce un uso de dosis excesivamente elevadas en muchos pacientes

prevalencia de asma actual ha aumentado 2-3 puntos porcentuales hasta acercarse al 10%, similar a la del grupo de más edad<sup>4</sup>. El colectivo de adolescentes es un grupo especialmente vulnerable, en cuanto a que presenta mayor riesgo de mortalidad y de formas graves de asma<sup>7</sup>.

#### **Situación actual en la atención del paciente asmático en atención primaria en la CAPV**

Actualmente disponemos de datos locales que, conjuntamente con la experiencia clínica, nos permiten identificar algunos de los *aspectos claramente mejorables en nuestro medio* (tabla 1). Según los resultados de un cuestionario entregado a 79 pediatras de la CAPV en el año 2003, a pesar de que el 88% los encuestados disponía de espirómetro en su centro de trabajo, sólo lo utilizaba el 53% debido a falta de formación o de tiempo. Otros aspectos mejorables eran la escasa implicación del personal de enfermería en el seguimiento del niño asmático (el 19% de los centros) o el elevado porcentaje de pediatras (20%) que derivan a sus pacientes a consultas de neumología y alergología para realizar un test de punción. En un estudio de indicación prescripción<sup>8</sup> llevado a cabo en 6 centros de salud de Guipúzcoa en el último trimestre de 1999, el 10% de los adultos y niños asmáticos recibía una tanda de corticoides orales en el período de estudio. En cuanto a la evolución de la prescripción de antiasmáticos en la CAPV en el período 2000-2004, se observa un aumento progresivo en el consumo de glucocorticoides inhalados (GCI), junto con un estancamiento e incluso disminución en el uso de  $\beta$ -adrenérgicos de corta duración. El uso de los  $\beta$ -adrenérgicos de larga duración (BALD) ha ido en aumento, paralelamente al de GCI. En contrapartida a estos datos positivos, destaca la utilización frecuente de preparados con dosis de GCI más altas que las recomendadas en el asma.

Actualmente disponemos de tratamientos muy eficaces para el asma, y de una amplia base de conocimientos para aplicarlos; sin embargo, no se han cumplido las expectativas que se habían generado. Estudios de seguimiento<sup>9</sup> de pacientes asmáticos diagnosticados y tratados nos demuestran que estamos lejos de conseguir los obje-

tivos que se plantean en la Iniciativa Global para el Asma (GINA). La morbilidad prevenible por asma continúa siendo un problema por resolver.

#### **Asma y guías de práctica clínica**

En la década de 1990, asistimos a un avance espectacular en la difusión de los conocimientos sobre el asma, en el desarrollo y utilización de fármacos para el asma y en las pruebas de función pulmonar. En 1993 surgió GINA, que publicó su primer informe en 1995 y que sirvió como referencia mundial en el diagnóstico y tratamiento del asma. La propia GINA aconsejaba a los diferentes grupos locales el desarrollo de guías que se adaptaran a la realidad concreta de cada zona, teniendo en cuenta los aspectos socioculturales y económicos, la variabilidad en la práctica médica y los diferentes sistemas de acceso al sistema sanitario. Desde finales de la década de 1990, han sido muchos los países y organizaciones que han desarrollado sus propias guías o consensos sobre asma. En nuestro medio, en el año 1999 se elaboró una guía de práctica clínica (GPC) sobre asma por un equipo multidisciplinar de profesionales de Guipúzcoa<sup>10</sup>, con una metodología explícita en la búsqueda, evaluación y síntesis de la evidencia. Además, los grupos de trabajo de Patología Respiratoria de Semfyc-Osaten y de la Sociedad Española de Pediatría de Atención Primaria, venían desempeñando numerosas actividades de docencia en la CAPV, fundamentalmente en el ámbito de la atención primaria.

En el año 2003 varios profesionales que participamos en estas iniciativas, junto con otros expertos en las áreas metodológica y clínica, nos planteamos un proyecto común de elaboración de una GPC sobre asma en niños y adultos en el ámbito de la CAPV. Esta iniciativa coincidió con la publicación internacional de varias GPC sobre asma, tales como la publicada por el Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) en 2003<sup>11</sup> o la guía de adultos publicada por el New Zealand Guidelines Group en 2002<sup>12</sup>; en nuestro país en el año 2003 se publicó la *Guía Española para el Manejo del Asma* (GEMA)<sup>3</sup>.

Las guías brindan a los profesionales una oportunidad de mejorar la toma de decisiones clínicas compartida, de aumentar el trabajo en equipo, de incrementar su conocimiento basado en la evidencia y de reducir la variación en la práctica. Algunos estudios han mostrado que las GPC pueden ser herramientas efectivas tanto para cambiar el proceso asistencial como para mejorar los resultados<sup>13</sup>.

Las evaluaciones de la efectividad del uso de GPC insisten en el conocimiento local del medio en que se va a implantar la guía, identificando las posibles barreras. En este sentido, creemos que la elaboración de una guía sobre asma por parte de un equipo multidisciplinar con experiencia en metodología de elaboración e implementación de GPC, en el tratamiento de asma, y en la formación continuada sobre asma, del ámbito de atención

primaria y de especializada, y con un profundo conocimiento del medio local y de las barreras existentes, puede ayudar a obtener un buen instrumento y contribuir a que la implementación del mismo se realice de forma más efectiva ajustándose a las circunstancias locales.

### Objetivos de la guía

El *objetivo* de esta guía de práctica clínica es servir de instrumento para mejorar la atención sanitaria del niño con asma.

Los *principales usuarios* de esta guía son los pediatras, médicos de familia y el personal de enfermería de atención primaria, así como los profesionales de atención especializada (especialistas en neumología pediátrica, alergólogos o enfermeras de atención especializada).

La guía se centra en cuestiones clave que afectan a la atención del paciente con asma y aborda también la crisis de asma. Con el objeto de proporcionar un instrumento ágil y práctico, la presente guía recoge el contenido clínico de la revisión y las recomendaciones que se derivan de la misma, con una breve descripción de la metodología empleada. No obstante, existe una versión del documento comisionado de Osteba<sup>14</sup> que recoge una descripción detallada de la metodología empleada. El citado documento puede consultarse en la página *web* de Osteba.

### Metodología. Grados de evidencia y formulación de recomendaciones

Hemos empleado una metodología mixta de adaptación, elaboración y actualización, partiendo de preguntas clínicas concretas formuladas según el esquema paciente-intervención-resultado y tipo de estudio<sup>15</sup>. Para la adaptación, hemos utilizado como material de partida otras guías de práctica clínica de ámbito internacional, seleccionadas en función de la fecha de publicación (a partir de 2002) y de la calidad (evaluada mediante el instrumento AGREE [*Appraisal of Guidelines Research and Evaluation*])<sup>16</sup> y de revisiones Cochrane sobre asma.

Para las preguntas clínicas que requerían actualización o elaboración *de novo*, se ha empleado la metodología propuesta por el SIGN en su documento número 50<sup>17</sup>. Para evaluar si las GPC y/o revisiones respondían adecuadamente a cada una de las preguntas formuladas nos hemos basado en los siguientes 7 criterios: pregunta abordada en las guías, existencia de revisión Cochrane, consistencia entre guías, necesidad de actualización, grado de recomendación, claridad y aplicabilidad de las recomendaciones. En función de estos criterios se ha seleccionado la estrategia que seguir con cada pregunta: *a)* elaboración *de novo*; *b)* elaboración parcial, y *c)* adoptar las recomendaciones a partir de guías y/o Cochrane.

Para las preguntas en las que se ha optado por la elaboración *de novo* y de acuerdo con la metodología de SIGN 50<sup>17</sup>, los pasos han sido:

– Búsqueda de la evidencia: Cochrane Library, Medline Pubmed, Evidence Based Review, Embase. El período de búsqueda se ha prolongado hasta enero-mayo de 2005, en función de la pregunta.

– Evaluación de la evidencia según las plantillas de lectura crítica de SIGN, por dos evaluadores. Las características y resultados de los principales estudios incluidos se han recogido en forma de tablas de evidencia.

– Para la formulación de recomendaciones se ha empleado el formato de “evaluación formal” o juicio razonado. Las recomendaciones controvertidas se han resuelto por consenso en dos reuniones del equipo redactor.

– Se ha empleado la clasificación de la evidencia y la graduación de las recomendaciones según SIGN (tabla 2).

TABLA 2. Grados de evidencia y de recomendación de SIGN, modificada para incluir los estudios de pruebas diagnósticas

#### Grados de evidencia

**1++** Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo

**1+** Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgo

**1–** Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgo

**2++** Revisiones sistemáticas de estudios de cohortes o de casos y controles o de estudios de pruebas diagnósticas de alta calidad, estudios de cohortes o de casos y controles o estudios de pruebas diagnósticas de alta calidad con riesgo muy bajo de sesgo, y con alta probabilidad de establecer una relación causal

**2+** Estudios de cohortes o de casos y controles o estudios de pruebas diagnósticas bien realizados con bajo riesgo de sesgo, y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal

**2–** Estudios de cohortes o de casos y controles o de pruebas diagnósticas con alto riesgo de sesgo

**3** Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos

**4** Opinión de expertos

#### Grados de recomendación

**A** Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos

**B** Un volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos, o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 1++ o 1+

**C** Un volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicables a la población diana de la guía que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 2++

**D** Evidencia de nivel 3 o 4, o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 2+

√ Consenso del equipo redactor

SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

Dicha clasificación no incluye los estudios de pruebas diagnósticas para clasificar la evidencia; para este tipo de estudios hemos asumido un carácter equiparable al de estudios de cohortes o de casos y controles, aunque generalmente se trata de estudios transversales. Al igual que SIGN, aquellos aspectos que los autores de la guía hemos considerado necesario resaltar, porque constituyen un área con ausencia de evidencia concluyente o, porque se trata de aspectos clínicos de especial relevancia, o ambos, se han indicado con el signo  $\surd$  y reciben la consideración de opinión alcanzada mediante consenso.

– En los casos en los que se ha optado por una elaboración parcial para resolver la pregunta (preguntas que requerían actualización, o evaluación de un aspecto concreto fundamentalmente), se han seguido los pasos anteriores, pero con una búsqueda y/o evaluación abreviadas. Los apartados utilización de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en pacientes con asma y parte de las preguntas sobre la crisis de asma se han realizado a partir de GPC o informes.

Está prevista una actualización de la guía cada tres años, centrada en aquellos aspectos o preguntas concretos en que las recomendaciones se modifiquen sustancialmente.

## HISTORIA NATURAL, DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DEL ASMA

### Preguntas que responder

- ¿Cuál es el valor de la clínica en el diagnóstico del asma?
- ¿La historia familiar de asma u otras enfermedades atópicas aumenta la incidencia y/o gravedad del asma?
- ¿Los antecedentes personales de otras enfermedades atópicas aumentan la incidencia y/o gravedad del asma?
- ¿Se puede predecir la evolución a asma atópica en los niños menores de 3 años que consultan por clínica sugestiva de asma?
- ¿Cuál es la validez de la espirometría en el diagnóstico del asma?
- ¿Cuál es la validez de la variabilidad del flujo espiratorio máximo (FEM) en el diagnóstico del asma?
- ¿Cuál es el valor del test de provocación por ejercicio en el diagnóstico del asma?
- ¿Es necesaria la radiografía de tórax en el diagnóstico del asma?
- ¿En niños o adultos con sospecha de asma está indicado realizar pruebas cutáneas a alérgenos mediante test de punción o inmunoglobulina E (IgE) específica para el diagnóstico del asma?

### Definición de asma

Existen distintas definiciones de asma. En la presente guía hemos adoptado la definición de la GINA<sup>18</sup>, que de-

fine el asma como “inflamación crónica de las vías aéreas en la que desempeñan un papel destacado determinadas células y mediadores celulares. La inflamación crónica causa un aumento asociado en la hiperreactividad de la vía aérea que conduce a episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos, particularmente durante la noche o la madrugada. Estos episodios se asocian generalmente con un mayor o menor grado de obstrucción al flujo aéreo a menudo reversible de forma espontánea o con tratamiento”.

### Valor de la clínica en el diagnóstico del asma

El asma puede ser diagnosticada a partir de síntomas y signos característicos (tabla 3) (falta de aire, sibilancias, tos, opresión torácica), generalmente episódicos, con empeoramiento nocturno o de madrugada y que pueden ser producidos por desencadenantes como el ejercicio, las infecciones virales, animales, tabaco y ambientes húmedos entre otros. Ninguno de estos síntomas y signos son específicos de asma, por lo que son necesarias pruebas objetivas (espirometría, variabilidad del FEM, etc.) para apoyar el diagnóstico<sup>19</sup>. Deben analizarse en la anamnesis los factores relacionados con el desarrollo de la enfermedad, la respuesta al tratamiento y cuestionarse el diagnóstico si la respuesta no es adecuada. En cuanto a la exploración física, las sibilancias son el signo más característico, si bien no son específicas de asma y a veces pueden no aparecer, incluso en las crisis graves.

El *diagnóstico de asma en niños* puede presentar mayor dificultad que en adultos porque los sibilantes episódicos y la tos son síntomas muy comunes (especialmente en niños < 3 años) y bajo el término de asma se engloban enfermedades con clínica similar pero con etiopatogenia y tratamiento diferentes<sup>20</sup>. Además, por debajo de los 6 años no podemos realizar pruebas de función pulmonar en atención primaria. Cuanto más pequeño es el niño es más probable que un diagnóstico alternativo pueda explicar las sibilancias recurrentes<sup>19</sup> (tabla 4).

El asma, especialmente en la infancia, se puede presentar de forma atípica, sólo con síntomas como tos crónica o tos desencadenada por el ejercicio, bronquitis o neumonías de repetición o cuadros catarrales que duran más de 10 días<sup>19</sup>. Por otra parte, sabemos que el asma sigue siendo una enfermedad que se infradiagnostica<sup>21</sup>, por lo que hemos considerado útil la existencia de un cuestionario sencillo para facilitar el diagnóstico en niños o adolescentes con síntomas que podrían ser debidos a asma y no han consultado por ellos. Dicho cuestionario, denominado *Easy Breathing Survey* (EBS)<sup>22</sup>, está validado en niños entre 6 meses y 18 años y consta de 4 preguntas (tabla 5). Una respuesta positiva a una de las cuatro preguntas tiene una sensibilidad del 100% con una especificidad del 55% en el diagnóstico de asma. Por tanto, es útil para excluir la enfermedad. Su positividad requiere valoraciones posteriores para la confirmación diagnóstica.

**RESUMEN DE LA EVIDENCIA**

**2+** En niños, cualquier respuesta positiva en el cuestionario EBS compuesto por 4 preguntas tiene una sensibilidad del 100% con una especificidad del 55% en el diagnóstico de asma<sup>22</sup>. Para una prevalencia del 10% el VP+ es del 19% mientras que el VP- es del 99%<sup>22</sup>.

**RECOMENDACIONES**

**C** Se recomienda la utilización del EBS para el diagnóstico de asma en niños entre 6 meses y 18 años de edad.

**C** La respuesta positiva al EBS requiere la confirmación diagnóstica mediante exploraciones complementarias e historia clínica detallada.

**C** La respuesta negativa al EBS permite la exclusión de asma con seguridad.

√ El diagnóstico de asma es fundamentalmente clínico y tiene que ser corroborado con pruebas objetivas de función pulmonar.

**Antecedentes familiares de asma u otras enfermedades atópicas**

Numerosos estudios han mostrado el importante papel que los factores genéticos tienen en el asma. Estos factores tienen mayor importancia en el asma infantil. Existe una revisión narrativa sin metaanálisis que incluye 33 estudios<sup>23</sup> y que analiza este tema, objetivándose que los antecedentes familiares de asma y atopia muestran una asociación consistente con el desarrollo de asma. En esta revisión se detectó que los antecedentes de asma en los padres aumentaban el riesgo de desarrollo de asma (*odds ratio* [OR] entre 1,5 y 9,7) sobre todo si ambos lo padecían. Cuando la atopia se asociaba con antecedentes familiares de asma la OR era entre 1,5 y 6,8. Cuando la atopia se presentaba aislada el riesgo era menor y en algún estudio sin relación significativa. Existe evidencia inconsistente sobre los antecedentes familiares y la gravedad del asma infantil.

**RESUMEN DE LA EVIDENCIA**

**2+** La historia familiar de atopia es el factor de riesgo más importante de atopia en niños<sup>19</sup>.

**2+** Existe una asociación firme entre los antecedentes de asma y atopia familiar y desarrollo de asma en el niño sobre todo cuando son ambos padres los afectados<sup>23</sup>.

**RECOMENDACIONES**

**C** Los antecedentes familiares de asma y atopia tienen que tenerse en cuenta en el diagnóstico de asma ante un paciente con síntomas sospechosos de asma.

**Antecedentes personales de otras enfermedades atópicas**

La atopia es un factor del huésped importante que predispone a los individuos a desarrollar asma. Las pruebas epidemiológicas disponibles sugieren que la proporción de asma, en todas las edades, atribuible a la atopia puede osci-

**TABLA 3. Sospecha clínica de asma**

<b>Síntomas</b>
Sibilancias
Disnea
Tos
Opresión torácica
<b>Signos</b>
Exploración normal
Sibilancias
Taquipnea
Taquicardia
<b>Antecedentes</b>
Antecedentes familiares de asma y atopia
Historia personal de atopia
Desencadenantes: polvo, pólenes, ejercicio, infecciones, aire frío, irritantes, medicamentos

**TABLA 4. Diagnóstico diferencial de asma en el niño**

- Fibrosis quística
- Discinesia ciliar
- Malformaciones cardíacas o pulmonares
- Problemas laríngeos
- Bronquiectasias
- Tuberculosis
- Aspiración de cuerpo extraño
- Reflujo gastroesofágico con y sin aspiración
- Infecciones respiratorias de vías bajas de repetición, etc.

**TABLA 5. Cuestionario Easy Breathing Survey**

1. Antecedentes de disnea o «pitos» en el último año
2. Tos nocturna que despierta al niño en el último año
3. Tos o disnea con el ejercicio que obliga a suspenderlo durante el último año
4. Persistencia de la tos superior a 10 días con los catarros

lar entre el 50 y el 80%<sup>24</sup>. Hay estudios recientes que evalúan el papel de la rinitis<sup>25</sup>, la dermatitis atópica<sup>26,27</sup> la alergia alimentaria y la sensibilización a alérgenos<sup>27-32</sup> en el desarrollo futuro del asma. Illi et al<sup>26</sup> encontraron una OR de 2,84 para asma a los 7 años en los niños que a los 3 años de edad tenían dermatitis atópica y sibilancias. Recientemente, Arshad et al<sup>28</sup> han estudiado la asociación entre dermatitis atópica a los 4 años y asma a los 10 años, y han encontrado una OR de 3,27. Existen muchos datos procedentes de estudios prospectivos que intentan relacionar la sensibilización (positividad a las pruebas específicas de alergia Prick/Rast) o alergia clínica a alérgenos alimentarios, sobre todo al huevo y a la leche, con el desarrollo posterior de asma. Tariq et al<sup>32</sup>, al igual que otros autores, consideran la alergia alimentaria útil en el diagnóstico de asma, especialmente en el niño pequeño (< 4 años), ya que ofrece una baja sensibilidad (6,6%) pero una alta especificidad (98%). En una cohorte alemana (estudio *Multicentre Allergy Study* [MAS])<sup>29</sup> la persistencia durante más de un año de sensibili-

zación alimentaria mostró un aumento de riesgo para el desarrollo de asma a los 5 años de edad (OR: 5,5). Su valor predictivo aumenta cuando se combina con algún otro factor como los antecedentes de atopia familiar.

#### RESUMEN DE LA EVIDENCIA

**2+** La atopia parece ser un factor del huésped importante que predispone a los individuos a desarrollar asma<sup>24</sup>.

**2+** La presencia de dermatitis atópica en el niño menor de 3-4 años aumenta el riesgo de desarrollar asma a los 7 y 10 años de edad<sup>26,27</sup>.

**2+** Los antecedentes de sensibilización alimentaria en los primeros 3 años de vida suponen un aumento de riesgo para el futuro desarrollo de asma<sup>27-30,32</sup>.

#### RECOMENDACIONES

**C** Ante un paciente con sospecha clínica de asma los antecedentes personales de enfermedades atópicas (dermatitis atópica, rinitis y alergia y/o sensibilización alimentaria) deben considerarse, aunque su presencia aislada no asegura el diagnóstico.

√ Deben realizarse estudios sobre el rendimiento de la combinación de estos rasgos de atopia con exploraciones complementarias y antecedentes familiares para aumentar su utilidad en el diagnóstico de asma, especialmente en los primeros años de vida.

#### Predicción de la evolución a asma atópica en los niños menores de 3 años

El diagnóstico de asma en los niños presenta especial dificultad, sobre todo en los menores de 3 años, en quienes la prevalencia de síntomas de asma es mucho mayor que a otras edades. En este grupo de niños el asma no presenta una patogénesis uniforme, y existen fundamentalmente 2 fenotipos, alérgico (habitualmente persistente durante toda la infancia y muchas veces en la vida adulta) y no alérgico (habitualmente transitorio), con pronóstico y tratamiento diferentes<sup>18,20</sup>.

Existen múltiples estudios que han demostrado que los antecedentes personales y familiares de atopia aumentan el riesgo de pertenecer al fenotipo atópico<sup>25-34</sup>. El rendimiento diagnóstico de estos estudios es mejorable.

Desde el punto de vista clínico sería muy útil disponer de un "índice de riesgo" combinando estos antecedentes con hallazgos clínicos y que nos permitiera identificar aquellos niños con mayor probabilidad de desarrollar asma atópica y, por tanto, persistente en el tiempo. En este momento disponemos de dos índices<sup>35,36</sup>, uno de ellos modificado recientemente (tabla 6)<sup>37</sup>.

En el estudio inglés<sup>36</sup> la población presentaba una prevalencia de asma muy superior a la observada en nuestra comunidad. Ambos índices tienen problemas de aplicabilidad ya que no están validados en poblaciones diferentes a la original<sup>38</sup>. En el estudio de Castro-Rodríguez<sup>35</sup> no se utiliza un análisis multivariante para la construcción de la regla.

Ninguno de los índices mencionados puede predecir con exactitud el pronóstico de un niño en concreto. En el estudio americano de Castro-Rodríguez la sensibilidad puede ser del 41,6% y la especificidad del 84,7%, o la sensibilidad del 15,7% y la especificidad del 97,4% dependiendo de la frecuencia de los episodios de sibilancias durante los primeros 3 años de vida.

#### RESUMEN DE LA EVIDENCIA

**2+/-** Los modelos evaluados<sup>35,36</sup> compuestos por antecedentes de síntomas (sibilancias), antecedentes de atopia (dermatitis, rinitis) personales y familiares, eosinofilia y/o test de punción tienen limitaciones<sup>38</sup> que tenemos que tener en cuenta cuando los apliquemos en nuestro contexto.

#### RECOMENDACIONES

**D** Es necesario trabajar en la elaboración de índices o escalas pronósticas o de riesgo validados en nuestra población que nos ayuden a identificar a aquellos pacientes con sibilancias en edades tempranas con mayor riesgo de desarrollar asma atópico.

√ Hasta que se desarrollen estas escalas, recomendamos utilizar el índice de Castro-Rodríguez modificado, para intentar identificar qué pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar un asma atópica.

#### Pruebas de función pulmonar: espirometría y flujo espiratorio máximo

##### Espirometría

Aunque el asma puede ser diagnosticada por sus síntomas, la medición de la función pulmonar, sobre todo la reversibilidad de la obstrucción, sirve para confirmar el diagnóstico. Los estudios sobre la validez de la espirometría en el diagnóstico de asma<sup>39-42</sup> tienen algunos problemas metodológicos, como son el escaso número de pacientes y la evaluación no enmascarada de los resultados de las pruebas. Sin embargo, se observa consistencia entre ellos en el sentido de mejores resultados cuando se utiliza con prueba broncodilatadora (PBD). La alta especificidad y baja sensibilidad de la prueba obligan a seguir investigando cuando el resultado es negativo mientras que un resultado positivo en un contexto clínico compatible nos permite estar bastante seguros del diagnóstico. En ocasiones, ante una prueba broncodilatadora negativa puede usarse un ciclo de corticoides y repetir la espirometría buscando una respuesta broncodilatadora que demuestre la reversibilidad de la obstrucción bronquial<sup>43</sup>.

#### RESUMEN DE LA EVIDENCIA

**2+** Una espirometría obstructiva con test broncodilatador positivo es útil en el diagnóstico del asma<sup>39-42</sup>.

**2+** La espirometría tiene una baja sensibilidad y alta especificidad en el diagnóstico del asma<sup>39-42</sup>.

4 Puede usarse una prueba con corticoides tras la espirometría obstructiva con prueba broncodilatadora negativa para demostrar reversibilidad de la obstrucción bronquial<sup>45</sup>.

## RECOMENDACIONES

C La realización de la espirometría con test broncodilatador ayuda a confirmar el diagnóstico de asma en pacientes con síntomas sugestivos y aporta información sobre su gravedad. La normalidad de la espirometría en un paciente con sospecha clínica no excluye el diagnóstico y nos obliga a proseguir el estudio del paciente.

√ Es importante utilizar normas estandarizadas para la realización correcta de la prueba.

√ En niños, se considera positivo un aumento del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) del 12% respecto al previo o del 9% respecto al teórico.

√ En caso de espirometría obstructiva con test broncodilatador negativo puede repetirse la exploración tras una prueba terapéutica con corticoides.

### Flujo espiratorio máximo

Dentro de un contexto clínico de sospecha de asma y en ausencia de espirometría o cuando esta es normal, la variabilidad del FEM podría ser útil en el diagnóstico de asma teniendo una baja sensibilidad y alta especificidad<sup>39,40,42</sup>. El estudio Goldstein<sup>40</sup> evalúa la variabilidad del FEM en pacientes con espirometría basal normal apoyando la estrategia de diagnóstico secuencial. *Una variabilidad superior al 20% está aceptada como diagnóstica de asma. Un resultado negativo no excluye el diagnóstico*, ya que el paciente podría encontrarse en un período de estabilidad clínica, sin variabilidad. El estudio de Goldstein ha analizado hasta 28 índices de variabilidad, comparándolos con el FEV<sub>1</sub> posbroncodilatador y con el test de provocación con metacolina. Los dos índices indicados en la tabla 7 han resultado los más eficaces para el diagnóstico de asma.

## RESUMEN DE LA EVIDENCIA

2+ La variabilidad del FEM tiene baja sensibilidad y alta especificidad en los pacientes con sospecha clínica de asma y espirometría normal. Esto sitúa a la variabilidad del FEM como una de las pruebas que realizar tras la espirometría en caso de persistir la duda sobre el diagnóstico (diagnóstico secuencial)<sup>40</sup>.

2+ La variabilidad del FEM tiene baja sensibilidad y alta especificidad para el diagnóstico de asma, por lo que ante un paciente con sospecha clínica de asma un resultado negativo de la prueba nos obliga a continuar el proceso diagnóstico<sup>39,40,42</sup>.

## RECOMENDACIONES

C En los pacientes con sospecha clínica de asma y espirometría normal la siguiente prueba que hay que reali-

TABLA 6. Índice de predicción de Castro-Rodríguez (modificado)<sup>37</sup>

Criterios mayores
Historia de asma en alguno de los padres
Dermatitis atópica diagnosticada por un médico
Sensibilización alérgica a al menos un aeroalérgeno
Criterios menores
Sibilancias no relacionadas con resfriados
Eosinófilos en sangre > 4%
Sensibilización alérgica a proteínas de leche, huevo o frutos secos
Se considera que el índice de predicción de asma es positivo en un niño menor de 3 años si cumple un criterio mayor o dos menores, y ha presentado más de 3 episodios de sibilancias durante el año anterior (episodios de > 24 h de duración, al menos uno confirmado por un médico)

TABLA 7. Registro del FEM propuesto (basado en el estudio de Goldstein<sup>40</sup>)

El registro domiciliario del FEM se hará durante 2 semanas, con cuatro lecturas diarias (se realizarán 3 pruebas en cada lectura, y se anotará el valor más alto de ellas). Las lecturas serán pre-BD por la mañana, pre-BD y post-BD al mediodía (tras 30 min) y pre-BD por la noche
La variabilidad de cada día se calculará con la fórmula:
$\text{Variabilidad diaria \%} = \frac{\text{Mayor FEM del día} - \text{Menor FEM del día}}{\text{Menor FEM del día}} \times 100$
Los mejores índices de variabilidad por evaluar son:
– Variabilidad diaria promedio del período % = media de los % de variabilidad de cada día (sensibilidad, 9,5% y especificidad, 100%) y variabilidad diaria más alta del período % (sensibilidad, 53,6% y especificidad, 75%)

±FEM: flujo espiratorio máximo.

zar puede ser el estudio de la variabilidad del FEM (tabla 7).

D La variabilidad del FEM considerada como una oscilación igual o superior a 20% apoya el diagnóstico de asma.

## Prueba de provocación con ejercicio

El ejercicio es un desencadenante inespecífico de asma. Por ello, podemos utilizar la provocación mediante el ejercicio para medir la limitación variable del flujo aéreo característica del asma<sup>19</sup>. En general esta provocación se utiliza en el diagnóstico del llamado “asma inducido por ejercicio”. Un estudio realizado en niños utiliza el “test de carrera libre” en el diagnóstico de asma, y obtiene una baja sensibilidad (26%) y una alta especificidad (99%)<sup>44</sup>.

El parámetro utilizado para evaluar los cambios tras el ejercicio es el FEV<sub>1</sub>. Se considera que una disminución del 10% del FEV<sub>1</sub> postejercicio es anormal. Como este método puede provocar una crisis de asma deben estar disponibles los medios para un inmediato tratamiento y deberemos analizar la relación riesgo-beneficio. Hay normas estandarizadas para la realización del ejercicio en ta-

piz rodante y con monitorización. En atención primaria se puede realizar el "test de carrera libre".

#### RESUMEN DE LA EVIDENCIA

**2+** Para pacientes (al menos niños) con síntomas sospechosos de asma y con función pulmonar normal, la prueba de provocación con ejercicio puede ayudar a establecer el diagnóstico de asma. El test, aunque es bastante específico, presenta una baja sensibilidad<sup>44</sup>.

#### RECOMENDACIONES

**D** La prueba de provocación con ejercicio puede ser considerada cuando el diagnóstico de asma no es claro en niños y adolescentes.

#### Radiografía de tórax

La mayoría de las guías de asma recomiendan la realización de radiografía de tórax para excluir diagnósticos diferentes al asma. No se ha encontrado ningún estudio que evalúe la utilidad de la radiografía de tórax dentro de un protocolo diagnóstico de asma, ni el valor predictivo de la radiografía como prueba diagnóstica aislada en el diagnóstico. Hay algunos artículos sobre el papel de los cambios en la insuflación detectable en la radiografía de tórax en la evolución de los ataques de asma. Existe una revisión de una agencia de evaluación canadiense<sup>45</sup> que examina el papel de la radiografía de tórax en múltiples situaciones, y el asma es una de ellas. La revisión estudia todo lo publicado hasta esa fecha, sin encontrar ninguna referencia que apoye el uso de la radiografía de tórax como prueba de rutina en la evaluación inicial del paciente con asma.

#### RESUMEN DE LA EVIDENCIA

**4** En el diagnóstico de asma la radiografía de tórax puede ser necesaria para excluir otros diagnósticos<sup>3,18,19,46,47</sup>.

**4** En niños no esta recomendada la radiografía rutinaria salvo que haya signos sugestivos de enfermedad parenquimatosa<sup>3,18,19,46,48,49</sup>.

#### RECOMENDACIONES

**D** La radiografía de tórax no es una prueba de rutina en la evaluación del paciente con asma salvo en pacientes con síntomas atípicos o cuando sea necesario excluir otros diagnósticos.

#### Test de punción/IgE específica

La presencia de alergia, entendiendo como tal la capacidad del organismo de producir IgE específica frente a alérgenos ambientales, o alimentarios que puede ser medida por tests cutáneos (test de punción) y/o en suero (RAST o CAP), no es esencial en un niño con asma pero su ausencia en un niño escolar debería hacernos pensar en un diagnóstico alternativo<sup>19</sup>. La asociación entre sensibilización alérgica y asma es dependiente de la edad, y

se observa que la mayoría de los niños que se sensibilizan a aeroalérgenos en los primeros 3 años de la vida desarrollarán asma más tarde; sin embargo, los que se sensibilizan después de los 8-10 años tienen el mismo riesgo de desarrollar asma que los que no se sensibilizan<sup>18</sup>.

La prevalencia de pruebas positivas a los alérgenos más frecuentes en asmáticos es del 60-80%. En niños la presencia de marcadores de enfermedad alérgica al inicio, está relacionada con la gravedad del asma actual y persistencia durante la infancia<sup>19</sup>.

Arshad et al<sup>27,28</sup> estudiaron una cohorte de 1.373 niños en Inglaterra (isla de Wright) desde el nacimiento hasta los 10 años de edad. En este estudio la punción positiva (alérgenos alimentarios y ambientales) proporcionaba el siguiente rendimiento diagnóstico a la edad de 4 años para una prevalencia de asma de 16,4%; Se: 44%; Sp: 85,2%; VP+: 37%; VP-: 88,8%. En el seguimiento a los 10 años de la misma cohorte: Se: 53,9%; Sp: 85,6%; VP+: 37%; VP-: 92% para una prevalencia de asma del 13%. Esto indica que es necesario confirmar el diagnóstico en los pacientes con una punción positiva.

La sensibilización a alimentos es el primer marcador de atopía en la infancia (huevo y leche el primer año de vida). La sensibilización a neumoalérgenos habitualmente es posterior, con un aumento marcado con la edad, fundamentalmente a partir de los 3 años<sup>30</sup>. Esto convierte los alérgenos alimentarios en interesantes marcadores de riesgo de asma atópica en el lactante. Kotaniemi et al<sup>33</sup> detectaron en una cohorte de 82 niños ingresados por sibilancias con menos de 2 años que la sensibilización al huevo tenía un VP+ del 58% para asma a los 7 años.

En el estudio MAS<sup>29</sup> en pacientes con alto de riesgo para desarrollar asma, el rendimiento diagnóstico de la persistencia de la IgE específica a alérgenos alimentarios hasta los 2 años de edad obtiene una Se: 40% y Sp: 93%. Cuando a esta circunstancia se le añade la atopía familiar los valores son Se: 65% y Sp: 92%. De nuevo, como en el caso de la cohorte inglesa, los casos positivos precisan la confirmación diagnóstica posterior.

#### RESUMEN DE LA EVIDENCIA

**2+** Los antecedentes de positividad en la prueba de punción (alérgenos ambientales y alimentarios) en el niño de 4 años aumentan la probabilidad del asma tanto a los 4 como a los 10 años, sobre todo cuando se asocia con atopía familiar<sup>27,28</sup>.

**2+** La persistencia de IgE alimentaria positiva en el niño de 2 años aumenta la probabilidad de asma a los 5 años<sup>29</sup>.

**2+** La ausencia de marcadores de atopía en un niño menor de 10 años con sospecha de asma hace poco probable su diagnóstico, aunque hay que tener en cuenta que entre los pacientes con resultado negativo hasta el 12% pueden desarrollar asma<sup>28,29</sup>.

## RECOMENDACIONES

C La prueba de punción, o en su defecto, la determinación de IgE específica, debe realizarse en la evaluación del niño pequeño y escolar con sospecha de asma.

C El resultado positivo de la punción o de la IgE específica aumenta la sospecha de asma pero precisa de otras exploraciones para confirmar el diagnóstico.

## CLASIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD DEL ASMA

Existen distintos métodos para clasificar la gravedad del asma que difieren en el propio planteamiento conceptual, además de las diferencias existentes en los criterios de clasificación. Tanto la guía americana<sup>50</sup> como GINA<sup>18</sup> abogan por una evaluación de síntomas diurnos, síntomas nocturnos y función pulmonar antes del inicio del tratamiento. GINA establece además otra clasificación adicional para cuando el paciente está recibiendo tratamiento, basada en la anterior y en la medicación que requiere para el control; esta clasificación resulta bastante compleja para su uso rutinario. La guía australiana establece para adultos la clasificación de la gravedad cuando el paciente está clínicamente estable<sup>46</sup>. En general, las distintas guías coinciden en los puntos de corte para la función pulmonar, pero hay variaciones importantes a la hora de clasificar el asma según la frecuencia de síntomas. El planteamiento de la guía SIGN<sup>19</sup> es diferente: no describe una clasificación de la gravedad del asma, sino que define pasos de tratamiento en función de la necesidad de medicación, de forma que la gravedad se infiere según la necesidad de medicación.

Todas las clasificaciones tienen importantes limitaciones:

- Se basan en el consenso de expertos y no en evidencias para definir las distintas categorías en la gravedad del asma<sup>51</sup>.

- No hay buena correlación entre los síntomas y la función pulmonar, y los cambios en la frecuencia de síntomas tampoco reflejan adecuadamente los cambios en la función pulmonar<sup>51</sup>. Además, la espirometría no se realiza rutinariamente en nuestro medio, por lo que la clasificación se establece a menudo sólo según síntomas.

- Los métodos de clasificación se basan en el concepto de control de asma, más que en el grado de inflamación<sup>51</sup> o en el pronóstico de la enfermedad. Es previsible que las clasificaciones futuras tengan en cuenta marcadores de la inflamación.

- En algunos ensayos clínicos se ha visto que se tiende a infravalorar la gravedad, y que muchos pacientes clasificados como leves tienen exacerbaciones con más frecuencia que la esperada<sup>52</sup>.

- La clasificación en el asma es dinámica, con variaciones importantes en un mismo individuo. La estacionalidad es un factor importante, al menos en nuestro medio.

Es prioritario que se consensúen métodos fiables de clasificación basados en evidencias, ya que la clasificación tiene repercusiones importantes a la hora de decidir el tratamiento.

Uno de los límites importantes que hay que definir es la distinción entre “asma leve intermitente” y “asma leve persistente”, ya que va a condicionar el inicio o no de tratamiento con corticoides inhalados. En esta guía, se ha considerado como criterio de inicio de tratamiento farmacológico, el definido en el ensayo clínico START<sup>53</sup>, basado en la clasificación de GINA pero con algunas modificaciones (véase apartado de tratamiento).

Además, la clasificación de la gravedad del asma es importante para definir la intensidad del tratamiento preventivo (p. ej., sólo en casos graves estará justificado el uso de dosis elevadas de GCI) y también a la hora de evaluar la idoneidad de los tratamientos. Para ello, hemos optado por considerar la clasificación de la GINA<sup>18</sup> (tabla 8) ya que, junto con la clasificación americana<sup>50</sup>, es la que más frecuentemente se utiliza en los ensayos clínicos como criterio de inclusión de los pacientes (y, por tanto, para analizar la eficacia de las intervenciones).

Para evaluar la clasificación del asma durante el tratamiento, hemos optado por seguir el planteamiento de SIGN, como se indicará en el algoritmo de tratamiento escalonado del asma (véase apartado de tratamiento). Así, el paciente adecuadamente controlado con  $\beta$ -adrenérgicos de corta du-

TABLA 8. Clasificación de la gravedad del asma antes del tratamiento según GINA

### Asma leve intermitente

Síntomas: menos que una vez a la semana  
Exacerbaciones: leves  
Síntomas nocturnos:  $\leq 2$  veces al mes  
FEV<sub>1</sub> o FEM  $\geq 80\%$  teórico  
Variabilidad del FEV<sub>1</sub> o FEM  $< 20\%$

### Asma leve persistente

Síntomas: más de una vez a la semana pero no diariamente  
Exacerbaciones: pueden limitar la actividad y afectar al sueño  
Síntomas nocturnos: más de 2 veces al mes  
FEV<sub>1</sub> o FEM  $\geq 80\%$  teórico  
Variabilidad del FEV<sub>1</sub> o FEM 20-30%

### Asma persistente moderada

Síntomas diarios  
Exacerbaciones: pueden limitar la actividad y afectar al sueño  
Síntomas nocturnos: más de una vez por semana  
FEV<sub>1</sub> o FEM 60-80% teórico  
Variabilidad del FEV<sub>1</sub> o FEM  $> 30\%$

### Asma grave persistente

Síntomas: continuos  
Exacerbaciones frecuentes  
Síntomas nocturnos frecuentes  
FEV<sub>1</sub> o FEM  $\leq 60\%$  teórico  
Variabilidad del FEV<sub>1</sub> o FEM  $> 30\%$

GINA: Iniciativa Global para el Asma; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FEM: flujo espiratorio máximo.

TABLA 9. Clasificación australiana del asma en el niño

<p><b>Asma episódica ocasional</b> Episodios aislados de asma, desencadenados por infección viral Entre un episodio y otro transcurren más de 6-8 semanas Asintomáticos entre episodios Función pulmonar normal</p>
<p><b>Asma episódica frecuente</b> El intervalo de tiempo entre episodios es inferior a 6-8 semanas Los episodios ocurren habitualmente durante el invierno Síntomas mínimos entre episodios Pueden presentar síntomas con esfuerzos intensos Función pulmonar normal</p>
<p><b>Asma persistente</b> Además de presentar episodios de asma como en las categorías anteriores, presentan síntomas entre las crisis la mayor parte de los días (afectación del sueño por tos o sibilancias, síntomas con el ejercicio, opresión torácica) El grado de afectación puede ser muy variable (desde síntomas frecuentes pero leves hasta síntomas que pueden alterar de forma importante la actividad habitual y con función pulmonar afectada)</p>

ración a demanda se clasificará como “leve intermitente”, el controlado con GCI en dosis bajas como “leve persistente”, el controlado adecuadamente con dosis bajas-medias de GCI + BALD como “leve a moderado” y el paciente que requiere tratamiento con dosis altas de GCI + BALD con o sin otras terapias añadidas como asma grave.

En el niño la clasificación de la gravedad del asma es aún más compleja, especialmente en los más pequeños. Las clasificaciones habituales<sup>18,50</sup> no se adaptan bien a las características del niño, cuya función pulmonar muchas veces no está alterada ni siquiera en el asma grave<sup>54</sup>. Además, la clínica habitualmente es episódica, ya que el desencadenante más habitual es la infección viral.

Teniendo en cuenta los aspectos mencionados y las recomendaciones de algunas guías<sup>3,46</sup> en el niño puede ser más útil la clasificación del asma infantil en asma episódica (ocasional y frecuente) o persistente, basada en la guía australiana<sup>46</sup>, y que tiene en cuenta la frecuencia de las crisis (tabla 9).

#### RESUMEN DE LA EVIDENCIA

4 Las clasificaciones actuales de la gravedad del asma se basan en consensos de expertos y presentan importantes limitaciones<sup>51</sup>.

2+ No hay buena correlación entre los síntomas y la función pulmonar, los cambios en la frecuencia de síntomas tampoco reflejan adecuadamente los cambios en la función pulmonar<sup>51,54</sup>.

4 Las clasificaciones habituales<sup>18,50</sup> no se adaptan bien a las características del niño, cuya función pulmonar muchas veces no está alterada ni siquiera en el asma grave<sup>54</sup>. Además, la clínica habitualmente es episódica, ya que el desencadenante más habitual es la infección viral.

#### RECOMENDACIONES

D Es prioritario consensuar una clasificación de la gravedad del asma basada en la evidencia, debido a las repercusiones que tienen las diferentes clasificaciones actuales sobre la elección del tratamiento.

D Hemos optado por considerar la clasificación de la GINA para evaluar la gravedad inicial del asma (antes de introducir el tratamiento), ya que es la utilizada en ensayos clínicos relevantes como criterio de inclusión de los pacientes.

D No obstante, en los niños, especialmente en los de menor edad o en los que permanecen asintomáticos entre las crisis, puede ser más útil clasificar el asma en episódica (ocasional o frecuente) o persistente, basándose fundamentalmente en la frecuencia de los episodios de sibilancias.

D Las clasificaciones de gravedad actuales tienen una utilidad muy limitada en el niño pequeño.

#### PREVENCIÓN DEL ASMA

##### Preguntas que responder

- Prevención primaria de asma. La lactancia materna, ¿disminuye la incidencia de asma infantil?
- Prevención primaria de asma. ¿Es efectiva la disminución a la exposición al tabaco en el desarrollo de asma?
- En pacientes asmáticos, ¿evitar el humo de tabaco influye en la gravedad de asma?
- ¿Son eficaces las medidas físicas o químicas de control de ácaros en pacientes sensibilizados para mejorar el control de asma?
- ¿Son seguros los AINE y paracetamol en pacientes con asma?
- La vacunación antigripal, ¿produce beneficios clínicos en pacientes diagnosticados de asma?

Hay un interés creciente en identificar aquellos factores que, cuando son evitados, pueden disminuir la incidencia de asma y mejorar el control de la enfermedad<sup>19</sup>. En esta sección se distingue:

- Prevención primaria: intervenciones que se llevan a cabo antes de que se manifieste la enfermedad, para prevenir su aparición.
- Prevención secundaria: intervenciones que se llevan a cabo una vez se ha iniciado la enfermedad, para reducir su impacto.

##### Prevención primaria

###### Lactancia materna y prevención de asma

En general, los distintos estudios en prevención primaria muestran un efecto protector de la lactancia en los primeros 2 años de vida; este efecto no parece perdurar en niños mayores.

Así, en un metaanálisis<sup>55</sup> que incluye 12 estudios prospectivos (N = 8.183) y con un seguimiento medio de 4,1 años, la lactancia materna mantenida durante al menos 3 meses se asoció con menores tasas de asma en el lactante (OR: 0,70; intervalo de confianza del 95 % [IC 95%]: 0,60-0,81). Este efecto protector en niños menores de 2 años se ha confirmado en estudios posteriores<sup>56,57</sup>. Por otra parte, en un estudio prospectivo<sup>58</sup> (N = 1.246) la lactancia materna se asoció también con menor prevalencia de sibilancias en los primeros 2 años de vida, pero no a la edad de 6 años. En la misma línea, en otros estudios de cohortes<sup>58,59</sup>, los niños que habían sido alimentados un mínimo de 4 meses con lactancia materna no presentaron menos asma a la edad de 9 y 26 años<sup>59</sup> o a los 13 años<sup>58</sup>.

### RESUMEN DE LA EVIDENCIA

**2++** En estudios observacionales la lactancia materna se ha asociado con menores tasas de asma y episodios de sibilancias recurrentes en lactantes<sup>55,57,58</sup>.

**2+** El efecto protector de la lactancia no se mantiene en niños mayores (niños de 9-13 años) que habían recibido lactancia materna al menos durante 4 meses<sup>56,58,59</sup>.

### RECOMENDACIONES

**B** La lactancia materna debe aconsejarse a las mujeres por sus beneficios generales sobre la salud infantil, incluida la disminución en el desarrollo de sibilancias en el lactante. El efecto sobre el niño mayor es más controvertido.

**B** Las madres asmáticas deben recibir el mismo consejo que las mujeres en general en cuanto a la lactancia materna.

### Exposición a humo de tabaco y prevención primaria

Distintos estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto los efectos perjudiciales del tabaco sobre los síntomas respiratorios, y el aumento de prevalencia e incidencia de asma en niños procedentes de hogares en los que cualquiera de los dos progenitores fumaba<sup>60</sup>. Esta asociación se da en niños de distintas edades, si bien, el riesgo parece ser mayor en la etapa preescolar que en la escolar. Así, según datos acumulados de 4 estudios, la incidencia de asma en niños menores de 6 años de hogares con padres fumadores es mayor que en hogares sin fumadores (OR: 1,31; IC 95%: 1,22-1,41); en niños mayores de 6 años la asociación es más débil (OR: 1,13; IC 95%: 1,04-1,22)<sup>60</sup>. El efecto del tabaco es mayor si ambos padres fuman.

Cuando la fumadora es la madre, no está claro si es la exposición intraútero o la exposición durante los primeros 1-2 años de vida la que más influye<sup>61-63</sup>. En una revisión sistemática<sup>61</sup> se concluye que la evidencia es limitada en cuanto a que la exposición materna en el embarazo prediga el desarrollo de asma y reduzca la función pul-

monar en el niño. La evidencia es fuerte y consistente en que la exposición a humo de tabaco en el niño causa síntomas respiratorios crónicos (tos, flemas, sibilancias) e induce asma. Es probable que la exposición posnatal pueda tener un pequeño efecto negativo en la función pulmonar. Estos efectos son prevenibles si se evita la exposición al tabaco en embarazadas y en niños.

En un estudio de cohortes<sup>64</sup> con 2.531 niños la exposición a tabaco tenía un importante efecto en el riesgo de padecer asma (OR: 2,68; IC 95%: 1,70-4,22) pero sólo si había antecedentes de atopia familiar, señalando la posibilidad de algunos marcadores genéticos que aumentarían la susceptibilidad a factores ambientales.

Existe escasa evidencia sobre la eficacia de las intervenciones para evitar la exposición al tabaco en el embarazo y en el ambiente en los primeros años de vida para disminuir la aparición del asma infantil. En el único ensayo clínico localizado<sup>65</sup>, se estudió el efecto de una intervención multifactorial (entre ellas el abandono del tabaco en los padres) en los hogares de 545 niños con antecedentes familiares de asma, durante el primer año de vida de los niños. Dicha intervención fue eficaz en reducir la incidencia de asma, la frecuencia de sibilancias y la gravedad de asma en niños a la edad de 2 años.

### RESUMEN DE LA EVIDENCIA

**2+** Existe limitada evidencia de que la exposición a humo de tabaco en el embarazo prediga el desarrollo de asma o reduzca la función pulmonar en el niño<sup>60-63</sup>.

**2+** Existe evidencia consistente en que la exposición a humo de tabaco en la infancia provoca síntomas respiratorios crónicos (tos, flemas, sibilancias) e induce asma<sup>60-64</sup>.

**2+** En adultos existe limitada evidencia de que la exposición al humo del tabaco puede incrementar el riesgo de asma, y de mal control en el asma establecido. Existe alguna evidencia respecto a la relación dosis:respuesta del humo de tabaco para todas las enfermedades respiratorias<sup>66</sup>.

**1+/-** Un programa con una intervención multifactorial (se han de evitar ácaros, mascotas, tabaco, etc.) durante el primer año de vida en niños con antecedentes familiares de asma, ha mostrado reducir la incidencia de asma, la frecuencia de sibilancias y la gravedad de asma en niños a la edad de 2 años<sup>65</sup>.

### RECOMENDACIONES

**B** Los padres fumadores deberían ser aconsejados sobre los peligros del tabaco en su salud y en la de sus niños y se debería ofrecer ayuda para el abandono del hábito tabáquico.

### Otras medidas preventivas<sup>19</sup>

Evitar alérgenos: hay una asociación firme entre sensibilización alérgica a aeroalérgenos comunes y posterior

desarrollo de asma. También hay una fuerte asociación entre exposición a alérgenos a edades tempranas y sensibilización a esos alérgenos; sin embargo, no se ha podido demostrar asociación entre exposición a alérgenos y desarrollo de asma.

No se puede realizar ninguna recomendación sobre la evitación prenatal o posnatal de alérgenos en relación con la prevención primaria de asma.

Exposición a microorganismos: la "hipótesis de la higiene" sugiere que la exposición temprana a productos microbianos eliminaría respuestas alérgicas previniendo así enfermedades alérgicas como el asma. En ausencia de estudios de intervención de buena calidad, no se puede realizar ninguna recomendación al respecto.

## Prevención secundaria

### Exposición a humo de tabaco y prevención secundaria

En estudios observacionales en niños con asma se ha visto que la exposición a tabaco ambiental aumenta la gravedad (frecuencia e intensidad de crisis de asma), número de visitas a urgencias, uso de medicación de asma, y frecuencia de crisis de asma que requieren intubación<sup>61</sup>.

Se han encontrado dos ensayos clínicos<sup>67,68</sup> que miden la efectividad, en términos de gravedad de asma, de las medidas de intervención educativas dirigidas a reducir la exposición a humo de tabaco en niños con asma que residen en un medio socioeconómicamente desfavorecido. En uno de los ensayo<sup>67</sup>, la intervención se completó con medidas físicas de evitación de alérgenos a los que el niño está sensibilizado. La intervención fue periódica (mediana: 5 visitas) durante un año y se observó una disminución del número de días con síntomas. En el segundo ensayo<sup>68</sup> se realizó educación con respuesta de grados de cotinina urinaria en el niño, y se observó que los que recibían la intervención tenían menor riesgo de visitas médicas debidas a crisis de asma.

## RESUMEN DE LA EVIDENCIA

**2+** Se ha asociado la exposición a tabaco ambiental con aumento de la gravedad de asma (frecuencia e intensidad de crisis, número de visitas a urgencias al año, uso de medicación de asma y frecuencia de crisis de asma que requieren intubación)<sup>61,66</sup>.

**1+** Los programas educativos cuyo objetivo es el control global del aire del interior, incluyendo evitación de alérgenos sensibilizados y tabaco, han mostrado reducir los días con síntomas en niños<sup>67</sup>.

**1+** Los programas educativos dirigidos a disminuir la exposición al tabaco, con estrategias para el cambio de comportamiento y con información de reacciones han mostrado disminuir las visitas al médico por crisis de asma<sup>68</sup>.

## RECOMENDACIONES

**B** Los padres que fuman deberían ser informados de los peligros que supone el tabaco en ellos mismos y en sus hijos y se les debería ofrecer soporte apropiado para dejar de fumar.

√ Se debe recomendar abandonar el tabaco por los beneficios sobre la salud en general y porque además puede reducir la gravedad de asma. El tabaco puede reducir el efecto de los GCI.

### Medidas de evitación de ácaros y otros alérgenos

El aumento de la exposición a alérgenos a los que el paciente está sensibilizado (ácaros, gato, perro, cucarachas, hongos) se ha asociado a un aumento de síntomas de asma. Sin embargo, la evidencia de que reduciendo su exposición se reduzca la morbilidad es débil<sup>19</sup>.

El tratamiento habitual del asma incluye medidas farmacológicas y no farmacológicas; entre estas últimas habitualmente se han incluido medidas como la evitación de los alérgenos del entorno del paciente. La exposición a alérgenos puede precipitar crisis de asma en individuos sensibilizados. En estudios observacionales, trasladar a los pacientes a grandes altitudes u hospitales se ha relacionado con mejora de síntomas.

El polvo del hogar contiene diversos alérgenos, y el principal de ellos son los ácaros. Éstos se concentran en la cama, almohadas, sábanas y cobertores. Se han utilizado medidas físicas, químicas o su combinación para reducir los niveles de alérgenos en un intento de reducir los síntomas de asma en población sensibilizada a ácaros domésticos.

Una revisión sistemática Cochrane<sup>69</sup>, recientemente actualizada, incluía 31 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que utilizan métodos físicos (pasar aspirador, ventilar, congelar, calentar, métodos de barrera, como fundas de colchones u otros, filtros de aire, ionizadores), 10 ECA con métodos químicos (acaricidas) y 8 ECA con combinación de ambos métodos. A pesar de que varios estudios eran de baja calidad y podrían exagerar el efecto beneficioso, no se observaron diferencias significativas en ninguna de las variables de eficacia: FEM matutino, número de pacientes con mejora de síntomas, síntomas de asma, uso de medicación y FEV<sub>1</sub>.

Los ácaros del polvo doméstico son los alérgenos a los que los asmáticos son más frecuentemente sensibles, y los efectos de la exposición aguda sobre los síntomas del asma están bien establecidos. La explicación de la falta de efectividad de las medidas de evitación puede ser que con los métodos evaluados no se consigue una eliminación efectiva de los ácaros<sup>69</sup>.

Otros alérgenos: los alérgenos animales, fundamentalmente gatos y perros, son una causa importante de síntomas de asma. No obstante, en los estudios observacionales no se ha demostrado que el retirar la mascota del hogar mejore el control del asma<sup>19</sup>.

**RESUMEN DE LA EVIDENCIA**

**1++** El uso de medidas físicas, químicas o su combinación para evitar la exposición a ácaros domésticos en pacientes sensibilizados no ofrece beneficios en cuanto al valor de FEM matutino, número de pacientes con mejorías, niveles de síntomas de asma o uso de medicación<sup>69</sup>.

**RECOMENDACIONES**

**A** No se recomienda el uso de métodos químicos o físicos para la reducción de exposición a ácaros domésticos.

**Otras medidas preventivas**

*Uso de AINE y paracetamol en pacientes diagnosticados de asma.* El "asma inducida por aspirina" es un síndrome clínico que afecta a algunos pacientes con asma. Se caracteriza por inicio de síntomas de asma entre 30 min y 3 h tras la ingesta de aspirina. Aunque el síndrome hace referencia a aspirina, está bien establecido que los pacientes sufren sensibilidad cruzada a todos los AINE que inhiben la enzima ciclooxigenasa (COX)<sup>70</sup>. Los AINE se han desaconsejado en niños con asma por temor a que pudiesen provocar una exacerbación de asma. A pesar de que se ha descrito en la literatura el broncospasmo inducido por aspirina, no se han descrito casos de broncospasmo inducido por AINE en niños<sup>71,72</sup>.

**RESUMEN DE LA EVIDENCIA**

**1+** Los dos ECA que han investigado la relación de AINE y exacerbación de asma en niños no han establecido ninguna relación<sup>71,72</sup>.

**RECOMENDACIONES**

**A** Los AINE son seguros para su uso en niños con asma.

*Vacunación antigripal.* Estudios observacionales han revelado que la infección por el virus de la gripe puede estar asociada con exacerbaciones de asma. Algunos asmáticos que contraen gripe muestran reducciones de función pulmonar. Por otra parte, la vacunación contra la gripe por sí misma tiene el potencial para precipitar crisis de asma en algunas personas. De ahí que muchos estudios, más que evaluar la eficacia de la vacuna, se han orientado a analizar la seguridad, en términos de si la vacuna precipita o no crisis de asma.

Así una revisión Cochrane<sup>73</sup> destinada a evaluar la seguridad de la vacuna antigripal en adultos y niños mayores de 2 años con asma no demostró un aumento significativo de las exacerbaciones de asma a las 2 semanas tras la vacunación de la gripe. Tampoco se observaron diferencias con relación a la caída del FEM, uso de broncodilatadores, consultas médicas o uso de corticoides orales.

En un estudio para medir la eficacia de la vacuna antigripal en niños asmáticos, no se demostró una reducción

significativa del número, gravedad o duración de las exacerbaciones de asma relacionadas con la gripe<sup>74</sup>.

**RESUMEN DE LA EVIDENCIA**

**1++** En los ECA no se ha demostrado un efecto protector de la vacuna antigripal frente a las exacerbaciones de asma relacionadas con la gripe<sup>73,74</sup>.

**1++** La vacunación de la gripe parece segura en pacientes con asma; en adultos y niños mayores de 2 años no aumentan significativamente las exacerbaciones de asma inmediatamente después de la vacunación<sup>74</sup>.

**RECOMENDACIONES**

**A** No hay evidencias sólidas para apoyar la vacunación universal de la gripe en pacientes con asma.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Aguinaga OI, Arnedo PA, Bellido J, Guillen GF, Suárez Varela MM. Prevalencia de síntomas relacionados con el asma en niños de 13-14 años de 9 poblaciones españolas. Grupo Español del Estudio ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood). *Med Clin (Barc)*. 1999;112:171-5.
2. Políticas de Salud para Euskadi: Plan de Salud 2002-2010. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco, ed. Vitoria-Gasteiz. Servicio Central De Publicaciones del Gobierno Vasco. 2002.
3. Grupo Español para el Manejo del Asma (GEMA). Guía Española para el Manejo del Asma. *Arch Bronconeumol*. 2003;39 Supl 5:1-42.
4. 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.
5. García de Andoin N, Miner I, Gómez Cabanillas P, Pérez-Yarza EG. Prevalencia y gravedad de síntomas relacionados con asma en Guipúzcoa. Resultados del estudio ISAAC-3b. Poster 53 Congreso de la Asociación Española de Pediatría Madrid, 17-19 junio 2004.
6. Callén M, Alústiza E, Solórzano C, Aizpúrua P, Mancisidor L, Iglesias P. Prevalencia de Asma y factores de riesgo de asma en Guipúzcoa: estudio multicéntrico caso-control. *An Esp Pediatr*. 1995;43:347-50.
7. Base de datos del Instituto Nacional de Estadística, 2005. Disponible en: [cgsi/um?L=0](http://cgsi.um?L=0)
8. Memoria del trabajo Evaluación de la prescripción en el asma y en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en seis centros de salud con historia clínica informatizada. Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio Vasco de Salud, editor. 2000.
9. Vermeire PA, Rabe KF, Soriano JB, Maier WC. Asthma control and differences in management practices across seven European countries. *Respir Med*. 2002;96:142-9.
10. Guía de Práctica Clínica de Asma. Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio Vasco de Salud, editor. 1999.
11. British guideline on the management of asthma. *Thorax*. 2003; 58 Suppl 1:i1-i94.
12. New Zealand Guidelines Group. The diagnosis and treatment of adult asthma. 2002. Disponible en: <http://www.nzgg.org.nz/library.cfm> [Acceso en julio de 2004].
13. Grimshaw JM, Thomas RE, MacLennan G, Fraser C, Ramsay CR, Vale L, et al. Effectiveness and efficiency of guideline dis-

- semination and implementation strategies. *Health Technol Assess.* 2004;8:iii-72.
14. Etxeberria A, Rotaecche R, Lekue I, Callén M, Merino M, Villar M, et al. Descripción de la metodología de elaboración-adaptación-actualización empleada en la guía de práctica clínica sobre asma de la CAPV. Proyecto de Investigación Comisionada. Vitoria-Gasteiz. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco, 2005. Informe nº D-05-03.
  15. Oxman AD, Sackett DL, Guyatt GH. Users' guides to the medical literature. I. How to get started. The Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA.* 1993;270:2093-5.
  16. The AGREE Collaboration. AGREE Instrument Spanish Version. Disponible en: <http://www.agreecollaboration.org> [Acceso en julio de 2004].
  17. Scottish Intercollegiate Guidelines Group. A guideline developers' handbook. Edinburgh, SIGN Publication Nº 50. 2001.
  18. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Disponible en: <http://www.ginasthma.com/> [Acceso en julio de 2004].
  19. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. Revised edition April 2004. Edinburgh.
  20. Martinez 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.
  21. Siersted HC, Boldsen J, Hansen HS, Mostgaard G, Hyldebrandt N. Population based study of risk factors for underdiagnosis of asthma in adolescence: Odense schoolchild study. *BMJ.* 1998; 316:651-5.
  22. Hall CB, Wakefield D, Rowe TM, Carlisle PS, Cloutier MM. Diagnosing pediatric asthma: Validating the Easy Breathing Survey. *J Pediatr.* 2001;139:267-72. (*Eur Respir J.* 1989;2: 940-5.)
  23. Burke W, Fesinmeyer M, Reed K, Hampson L, Carlsten C. Family history as a predictor of asthma risk. *Am J Prev Med.* 2003;24:160-9.
  24. Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax.* 1999;54:268-72.
  25. Guerra S, Sherrill DL, Martínez FD, Barbee RA. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:419-25.
  26. Illi S, Von Mutius E, Lau S, Nickel R, Gruber C, Niggemann B, et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:925-31.
  27. Arshad SH, Kurukulaaratchy RJ, Fenn M, Matthews S. Early life risk factors for current wheeze, asthma, and bronchial hyperresponsiveness at 10 years of age. *Chest.* 2005;127:502-8.
  28. Arshad SH, Tariq SM, Matthews S, Hakim E. Sensitization to common allergens and its association with allergic disorders at age 4 years: A whole population birth cohort study. *Pediatrics.* 2001;108:E33.
  29. Kulig M, Bergmann R, Tacke U, Wahn U, Guggenmoos-Holzmann I. Long-lasting sensitization to food during the first two years precedes allergic airway disease. The MAS Study Group, Germany. *Pediatr Allergy Immunol.* 1998;9:61-7.
  30. 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.
  31. 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.
  32. 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.
  33. Kotaniemi-Syrjanen A, Reijonen TM, Romppanen J, Korhonen K, Savolainen K, Korppi M. Allergen-specific immunoglobulin E antibodies in wheezing infants: The risk for asthma in later childhood. *Pediatrics.* 2003;111:e255-e61.
  34. Rhodes HL, Sporik R, Thomas P, Holgate ST, Cogswell JJ. Early life risk factors for adult asthma: A birth cohort study of subjects at risk. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:720-5.
  35. 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.
  36. Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Holgate ST, Arshad SH. Predicting persistent disease among children who wheeze during early life. *Eur Respir J.* 2003;22:767-71.
  37. Guilbert TW, Morgan WJ, Krawiec M, Lemanske RF Jr, Sorkness C, Szefer SJ, et al. The Prevention of Early Asthma in Kids study: Design, rationale and methods for the Childhood Asthma Research and Education network. *Control Clin Trials.* 2004; 25:286-310.
  38. McGin T, Guyatt G. Diagnosis. Clinical prediction Rules. En: American Medical Association, ed. *User's Guides to the Medical Literature. A manual for evidence-based clinical practice;* 2002.
  39. Den Otter JJ, Reijnen GM, Van den Bosch WJ, Van Schayck CP, Molema J, Van Weel C. Testing bronchial hyper-responsiveness: Provocation or peak expiratory flow variability? *Br J Gen Pract.* 1997;47:487-92.
  40. Goldstein MF, Veza BA, Dunsky EH, Dvorin DJ, Belecanech GA, Haralabatos IC. Comparisons of peak diurnal expiratory flow variation, postbronchodilator FEV<sub>1</sub> responses, and methacholine inhalation challenges in the evaluation of suspected asthma. *Chest.* 2001;119:1001-10.
  41. Popovic-Grle S, Mehulic M, Pavicic F, Babic I, Beg-Zec Z. Clinical validation of bronchial hyperresponsiveness, allergy tests and lung function in the diagnosis of asthma in persons with dyspnea. *Coll Antropol.* 2002;26 Suppl:119-27.
  42. Smith AD, Cowan JO, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, Jackson P, et al. Diagnosing asthma: Comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:473-8.
  43. Lung function testing: Selection of reference values and interpretative strategies. American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144:1202-18.
  44. Remes ST, Pekkanen J, Remes K, Salonen RO, Korppi M. In search of childhood asthma: Questionnaire, tests of bronchial hyperresponsiveness, and clinical evaluation. *Thorax.* 2002;57: 120-6.
  45. Selective Chest Radiography. Health Services Utilization and Research Commission (HSRUC), editor. 2000. Health Services Utilization and Research Committee (HSRUC).
  46. National Asthma Council Australia (NAC). *Asthma Management Handbook*, 2002. Disponible en: <http://www.nationalasthma.org.au/publications/amh/amhcont.htm>
  47. National Institutes of Health. National Asthma Education and Prevention Program Expert Report 2 (NAEP EPR-2). Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Update on selected topics, 2002.
  48. Institute for Clinical systems Improvement (ICSI). *Diagnosis and management of asthma.* Bloomington (MN). Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI), 2003.
  49. Singapore Ministry of Health. *Management of asthma*, 2002. 22-2-2003. Disponible en: <http://www.moh.gov.sg/cmaweb/attachments/publication/asthma.pdf>

50. National Institutes of Health. National Asthma Education and Prevention Program Expert Report 2 (NAEP EPR-2). Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma, 1997.
51. Colice GL. Categorizing Asthma Severity: An Overview of National Guidelines. *Clin Med Res.* 2004;2:155-63.
52. O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodríguez-Roisin R, Runnerstrom E, Sandstrom T, Svensson K, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: The OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:1392-7.
53. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: A randomized, double-blind trial. *Lancet.* 2003;361:1071-6.
54. Bacharier LB, Strunk RC, Mauger D, White D, Lemanske RF Jr, Sorkness CA. Classifying asthma severity in children: Mismatch between symptoms, medication use, and lung function. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:426-32.
55. Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: A systematic review with meta-analysis of prospective studies. *J Pediatr.* 2001;139:261-6.
56. Chulada PC, Arbes SJ Jr, Dunson D, Zeldin DC. Breast-feeding and the prevalence of asthma and wheeze in children: Analyses from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:328-36.
57. Kull I, Wickman M, Lilja G, Nordvall SL, Pershagen G. Breast feeding and allergic diseases in infants-a prospective birth cohort study. *Arch Dis Child.* 2002;87:478-81.
58. Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Martínez FD. Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax.* 2001;56:192-7.
59. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, et al. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: A longitudinal study. *Lancet.* 2002;360:901-7.
60. Cook DG, Strachan DP. Health effects of passive smoking-10: Summary of effects of parental smoking on the respiratory health of children and implications for research. *Thorax.* 1999;54:357-66.
61. Jaakkola JJ, Jaakkola MS. Effects of environmental tobacco smoke on the respiratory health of children. *Scand J Work Environ Health.* 2002;28 Suppl 2:71-83.
62. Ponsonby AL, Couper D, Dwyer T, Carmichael A, Kemp A, Cochrane J. The relation between infant indoor environment and subsequent asthma. *Epidemiology.* 2000;11:128-35.
63. Gilliland FD, Li YF, Dubeau L, Berhane K, Avol E, McConnell R, et al. Effects of glutathione S-transferase M1, maternal smoking during pregnancy, and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:457-63.
64. Jaakkola JJ, Nafstad P, Magnus P. Environmental tobacco smoke, parental atopy, and childhood asthma. *Environ Health Perspect.* 2001;109:579-82.
65. Becker A, Watson W, Ferguson A, Dimich-Ward H, Chan-Yeung M. The Canadian asthma primary prevention study: Outcomes at 2 years of age. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:650-6.
66. Jaakkola MS, Jaakkola JJ. Effects of environmental tobacco smoke on the respiratory health of adults. *Scand J Work Environ Health.* 2002;28 Suppl 2:52-70.
67. Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS, O'Connor GT, Kattan M, Evans R III, et al. Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. *N Engl J Med.* 2004;351:1068-80.
68. Wilson SR, Yamada EG, Sudhakar R, Roberto L, Mannino D, Mejia C, et al. A controlled trial of an environmental tobacco smoke reduction intervention in low-income children with asthma. *Chest.* 2001;120:1709-22.
69. Gotzsche PC, Johansen HK, Schmidt LM, Burr ML. House dust mite control measures for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(4):CD001187.
70. Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ.* 2004;328:434.
71. Short JA, Barr CA, Palmer CD, Goddard JM, Stack CG, Primhak RA. Use of diclofenac in children with asthma. *Anaesthesia.* 2000;55:334-7.
72. Lesko SM, Louik C, Vezina RM, Mitchell AA. Asthma morbidity after the short-term use of ibuprofen in children. *Pediatrics.* 2002;109(2):E20.
73. Cates CJ, Jefferson TO, Bara AI, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD000364.
74. Bueving HJ, Bernsen RM, De Jongste JC, Suijlekom-Smit LW, Rimmelzwaan GF, Osterhaus AD, et al. Influenza vaccination in children with asthma: Randomized double-blind placebo controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:488-93.

