Guía de Práctica Clínica sobre Asma Infantil

NOTA:

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y **su vigencia no ha sido revisada.**

Por este motivo, **se desconoce si sus recomendaciones continúan vigentes**, por lo que deben ser consideradas con precaución y aplicadas teniendo en cuenta **el juicio clínico y las circunstancias individuales de cada paciente.**

Versión resumida

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN EL SNS
MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD
RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD
guiasalud.es Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud
EUSKO JAURLARITZA GOBIERNO VASCO
OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SALUD

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Guía de Práctica Clínica sobre Asma Infantil

Versión resumida

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN EL SNS

MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia

Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

Vitoria-Gasteiz, 2015

Un registro bibliográfico de esta obra puede consultarse en el catálogo de la red Bibliotekak del Gobierno Vasco: http://www.bibliotekak.euskadi.net/WebOpac

Esta GPC es una ayuda a la toma de decisiones en la atención sanitaria. No es de obligado cumplimiento ni sustituye el juicio clínico del personal sanitario.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Edición: 1.ª, julio 2015

Internet: www.euskadi.eus/publicaciones

Editores: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad
Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco
Donostia-San Sebastián, 1 - 01010 Vitoria-Gasteiz

Fotocomposición: Composiciones RALI, S.A.
Costa, 12-14 - 48010 Bilbao

NIPO: 680-14-171-5 (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad)

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y Osteba, en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Esta guía debe citarse:

Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Asma Infantil. Guía de Práctica Clínica sobre Asma Infantil. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia de Evalucación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco - OSTEBA. 2014. Guías de Práctica Clínica en el SNS.

MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

guiasalud.es Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud

EUSKO JAURLARITZA GOBIERNO VASCO
OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SALUD

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Índice

Presentación 9

Autoría y colaboraciones 11

Niveles de evidencia y grados de recomendaciones 15

1. Introducción 17

2. Prevención primaria y secundaria 21

3. Predicción de asma en edad escolar 27

4. Diagnóstico y monitorización del tratamiento 35

5. Tratamiento farmacológico 41

6. Intervenciones educativas 71

7. Líneas de investigación futura 83

Anexos

Anexo 1. Fármacos inhalados para el asma en pediatría disponibles en España 85

Anexo 2. Abreviaturas 89

Bibliografía 93

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Presentación

Documentar la variabilidad de la práctica clínica, analizar sus causas y adoptar estrategias orientadas a eliminarla, han demostrado ser iniciativas que fomentan la toma de decisiones efectivas y seguras, centradas en los pacientes, por parte de los profesionales sanitarios. Entre dichas estrategias destaca la elaboración de Guías de Práctica Clínica (GPC), «*conjunto de recomendaciones basadas en una revisión sistemática de la evidencia y en la evaluación de los riesgos y beneficios de las diferentes alternativas, con el objetivo de optimizar la atención sanitaria a los pacientes*».

Entre las prioridades del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, se encuentra consolidar la elaboración de GPC, coordinada desde GuíaSalud, en el marco de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud (SNS).

Es en este contexto en el que se enmarca la presente Guía de Práctica Clínica sobre Asma Infantil.

El asma es una enfermedad respiratoria crónica en la que los factores genéticos y ambientales interaccionan y generan las manifestaciones clínicas. Los síntomas son similares en cualquier edad, sin embargo, determinados rasgos en la infancia la distinguen de la forma del adulto. La prevalencia de esta enfermedad es elevada, 5% de los adultos y alrededor del 10% de los niños en nuestro medio la presentan.

La GPC sobre Asma Infantil responde a preguntas clínicas concernientes a esta enfermedad teniendo en cuenta los aspectos diferenciales pediátricos, tales como la historia natural de la enfermedad, factores desencadenantes, respuesta al tratamiento farmacológico y aspectos educativos para que el niño, su familia, sus profesores y centros escolares, logren un adecuado manejo de la enfermedad.

Se dirige, principalmente, a los profesionales implicados en la asistencia sanitaria de pacientes pediátricos con asma con el objetivo de dotarles de las herramientas apropiadas de abordaje y tratamiento de esta patología, así como de facilitarles la coordinación entre el ámbito de Atención Primaria y Hospitalaria.

Esta guía es el resultado del gran esfuerzo realizado por un grupo de profesionales sanitarios pertenecientes a distintas especialidades y sociedades científicas, y representantes de varias Sociedades Científicas implicadas en esta enfermedad.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Desde la Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación agradecemos a todas estas personas el trabajo realizado y esperamos que pueda ayudar a profesionales y pacientes en la toma de decisiones, mejorando la adecuación de los tratamientos y la calidad de vida de la población infantil afectada por Asma.

José Javier Castrodeza Sanz
Director General de Salud Pública, Calidad e Innovación

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Autoría y colaboraciones

Grupo de trabajo de la GPC sobre asma infantil

Ane Aldasoro Ruiza. DUE. Hospital Donostia.
Servicio Vasco de Salud (Osakidetza)

Elena Galardi Andonegui. DUE. Centro de Salud de Bidebieta.
Comarca Gipuzkoa Ekialde. Servicio Vasco de Salud (Osakidetza)

J. Javier Elorz Lambarri. Neumólogo infantil. Servicio de Pediatría
del Hospital de Basurto. Servicio Vasco de Salud (Osakidetza)

Maite Callén Blecua. Pediatra de atención primaria. Centro de Salud de Bidebieta.
Comarca Gipuzkoa Ekialde. Servicio Vasco de Salud (Osakidetza)

Marian Villar Álvarez. Neumóloga infantil. Servicio de Pediatría
del Hospital de Basurto. Servicio Vasco de Salud (Osakidetza)

Miguel Ángel Lizarraga Azparren. Pediatra de atención primaria.
Centro de Salud de Erandio. Comarca Uribe. Servicio Vasco de Salud (Osakidetza)

Rafa Rotaeche del Campo. Médico de familia. Centro de Salud de Alza.
Comarca Gipuzkoa Ekialde. Servicio Vasco de Salud (Osakidetza)

Coordinación

Nora Ibargoyen Roteta. Metodóloga. Servicio de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (Osteba).
Departamento de Salud del Gobierno Vasco, Vitoria-Gasteiz

Itziar Etxeandia Ikobaltzeta. Metodóloga. Servicio de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (Osteba).
Departamento de Salud del Gobierno Vasco, Vitoria-Gasteiz

Arritxu Etxeberria Agirre. Farmacéutica de atención primaria. Centro de Salud de
Hernani. Comarca Gipuzkoa Mendebaldea. Servicio Vasco de Salud (Osakidetza)

Colaboración

Rosana Fuentes Gutiérrez. Gestora de Proyectos.
Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (Osteba).
Departamento de Salud del Gobierno Vasco, Vitoria-Gasteiz

Asún Gutiérrez Iglesias. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
del País Vasco (Osteba), labor editorial y de difusión

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Ana Belén Arcellares Díez. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (Osteba), labor editorial y de difusión

Iñaki Gutiérrez-Ibarluzea. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (Osteba), labor editorial y de difusión

Revisión externa

Alfredo Cano Garcinuño. Pediatra de atención primaria. Centro de Salud de Villamuriel de Cerrato. Gerencia Regional de Salud de Castilla y León (SACyL).

Carlos Vázquez Cordero. Neumólogo infantil. Servicio de Pediatría del Hospital Universitario de Cruces. Servicio Vasco de Salud (Osakidetza)

Cristina Ortega Casanueva. Pediatra y alergóloga. Unidad de Neumología y Alergia Infantil. Hospital Quirón San José. Madrid

Eduardo González Pérez Yarza. Jefe del Servicio de Pediatría del Hospital Donostia. Servicio Vasco de Salud (Osakidetza)

Isabel Inés Urrutia Landa. Servicio de Neumología. Hospital de Galdakao. Servicio Vasco de Salud (Osakidetza)

Isabel Mora Gandarillas. Pediatra de atención primaria. Centro de Salud de Infiesto. Servicio de Salud del Principado de Asturias

Jaime Lozano Blasco. Servicio de Alergia e Inmunología Clínica. Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona

Javier Korta Murua. Jefe de Sección de Neumología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Donostia. Servicio Vasco de Salud (Osakidetza)

Jose Ignacio Emparanza Knörr. Servicio de Epidemiología. Hospital Universitario de Donostia. Servicio Vasco de Salud (Osakidetza)

Manuel Praena Crespo. Centro de Salud la Candelaria, Sevilla, Servicio Andaluz de Salud

Maria Victoria Palomares del Moral. Presidenta de la Federación Nacional de Asociaciones de Enfermedades Respiratorias (FENAER)

Mikel Santiago Burruchaga. Neumólogo infantil. Servicio de Pediatría del Hospital de Cruces. Servicio Vasco de Salud (Osakidetza)

Agradecimientos

A la Dirección Territorial de Bizkaia y de Gipuzkoa del Departamento de Salud del Gobierno Vasco, y a los Centros de Salud de Gros y Deusto de Osakidetza por las facilidades logísticas para la realización de las reuniones.

A los familiares y cuidadores de niños asmáticos que participaron en la evaluación de los desenlaces considerados desde su punto de vista importantes para los niños y

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

niñas con asma infantil y a los que participaron en el grupo focal realizado para la elaboración de la GPC.

A Gustavo Zaragoza Gaynor y a Jose Miguel Carrasco Gimeno por llevar a cabo el grupo focal que sirvió para obtener información sobre los valores y preferencias de madres y padres de niños con asma.

Sociedades Colaboradoras

Asociación Española de Pediatría (AEP)

Sociedad Vasco-Navarra de Pediatría (SVNP)

Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap)

Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP)

Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica (SEICAP)

Federación Nacional de Asociaciones de Enfermedades Respiratorias (FENAER)

Miembros de estas sociedades han participado en la autoría y revisión externa de la GPC.

Declaración de interés

Todos los miembros del Grupo de Trabajo, así como las personas que han participado en la revisión externa, han realizado la declaración de interés que se presenta en el Anexo 2 de la versión completa.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Niveles de evidencia y grados de recomendaciones

Clasificación de la calidad de la evidencia en el sistema GRADE

Calidad de la evidencia	Diseño del estudio	Disminuir la calidad si	Aumentar la calidad si
Alta	ECA	Limitación en el diseño Importante (-1) Muy importante (-2) Inconsistencia (-1) Evidencia directa Alguna incertidumbre (-1) Gran incertidumbre (-2) Datos imprecisos (-1) Sesgo de publicación Alta probabilidad (-1)	**Asociación** • Evidencia científica de una fuerte asociación (RR>2 o <0,5 basado en estudios observacionales sin factores de confusión (+1) • Evidencia científica de una muy fuerte asociación (RR>5 o <0,2 basado en estudios sin posibilidad de sesgos (+2) **Gradiente dosis respuesta (+1)** Todos los posibles factores de confusión podrían haber reducido el efecto observado (+1)
Moderada			
Baja	Estudios observacionales		
Muy baja	Otros tipos de diseño		

Implicaciones de la fuerza de recomendación en el sistema GRADE

Implicaciones de una recomendación fuerte		
Niños/as y sus madres y padres	**Clínicos**	**Gestores/ Planificadores**
La inmensa mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada y únicamente una pequeña parte no lo estarían	La mayoría de los pacientes deberían recibir la intervención recomendada	La recomendación puede ser adoptada como política sanitaria en la mayoría de las situaciones

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Implicaciones de una recomendación débil		
Niños/as y sus madres y padres	**Clínicos**	**Gestores/ Planificadores**
La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada pero un número importante de ellos no	Reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que el/la médico/a tiene que ayudar a cada paciente a llegar a la decisión más consistente con sus valores y preferencias	Existe necesidad de un debate importante y la participación de los grupos de interés

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

1. Introducción

El asma es considerado como un síndrome que agrupa diferentes formas de enfermedad, en la que los factores genéticos y ambientales interaccionan y generan las manifestaciones de la misma. Se trata de una enfermedad respiratoria crónica, que incluye diferentes fenotipos, aunque con un componente similar de manifestaciones clínicas (1).

La Iniciativa Global para el Asma (GINA) (2) define el asma como inflamación crónica de las vías aéreas en la que desempeñan un papel destacado determinadas células y mediadores celulares. Esta inflamación crónica se asocia con un aumento en la hiperreactividad de las vías aéreas que conduce a episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos, particularmente durante la noche o la madrugada, episodios que generalmente se asocian con un mayor o menor grado de obstrucción al flujo aéreo (a menudo reversible de forma espontánea o con tratamiento).

Con las limitaciones derivadas de la propia definición de asma, como enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas, existe cierta controversia terminológica a la hora de etiquetar la enfermedad en los niños más pequeños, puesto que aun utilizándose el termino de asma del lactante, la mayoría de ellos tienen episodios de tos y sibilancias en relación a las infecciones virales y no serán «verdaderos» asmáticos en etapas posteriores de su vida.

Los síntomas de asma son similares en cualquier edad, sin embargo, existen en la infancia rasgos que la distinguen de la forma del adulto. Las diferencias son más relevantes en el lactante y el preescolar y afectan al diagnóstico, a la valoración de la gravedad, al grado de control, a la evolución y al tratamiento. La definición más adecuada para todo el grupo de preescolares es la del III Consenso Internacional Pediátrico: «sibilancias recurrentes y/o tos persistente en una situación en la que el asma es probable y se han descartado otras enfermedades menos frecuentes» (3). Así su diagnóstico se basa en la identificación de síntomas compatibles recurrentes, respuesta clínica al tratamiento y ausencia de síntomas o signos sugerentes de otros diagnósticos. A partir de los 6-7 años se pueden aplicar las definiciones de los consensos generales.

Prevalencia de asma y su impacto

El asma es una enfermedad crónica de elevada prevalencia. En nuestro medio, el 5%(4) de los adultos y alrededor del 10% de los niños presentan la

Han transcurrido más de 5 años desde la aprobación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

enfermedad (5). Su importancia radica en su elevada prevalencia, en el carácter crónico de la enfermedad que afecta a la calidad de vida, al absentismo escolar y laboral, y en los elevados costes sanitarios que genera.

A lo largo del tiempo, se han realizado numerosos estudios para conocer cuál es la prevalencia del asma. Sin embargo, la falta de estandarización en la definición de lo que es asma y los diferentes métodos utilizados para su diagnóstico, hacen difícil la comparación entre los diferentes estudios/resultados.

El Estudio Internacional sobre Asma y Enfermedades Alérgicas en niños (ISAAC), ha permitido conocer la prevalencia y variabilidad del asma en distintos países del mundo (6). En España, de acuerdo a los resultados aportados por el grupo ISAAC (6, 7) y otros grupos de trabajo (8, 9), se observa una prevalencia de asma infantil en torno al 10% de la población, con diferencias según la zona geográfica (4). Así, el asma afecta a uno de cada 10 niños, con una mayor prevalencia en las zonas costeras respecto a las de interior. En relación a la población lactante, existen estudios (7, 8),(10) realizados en España que muestran una alta prevalencia de sibilancias en esta población. En un estudio realizado en varias ciudades costeras españolas (11) se describe una variabilidad en la prevalencia de sibilancias del rango de un 28,7% hasta un 39,1% y de sibilancias recurrentes desde un 12,1% hasta un 18,6%.

Otro factor que muestra la importancia del asma desde el punto de vista de la salud pública es que en Europa el 38% de los niños y el 16% de los adultos han perdido días de colegio o trabajo, respectivamente, dato que es superior en España: el asma es, tras la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la causa del mayor número de días de absentismo laboral debido a enfermedades respiratorias (12). Asimismo, la Organización Mundial de la Salud ha estimado que anualmente se pierden 15 millones de años de vida ajustados por incapacidad debido al asma (6). Los países con mayor prevalencia de asma y síntomas de alergia infantil en Europa, fueron Finlandia, Alemania, Irlanda, el Reino Unido y, recientemente Rumania (20%-25%), y los de menor prevalencia fueron Albania, Bélgica, Estonia, Georgia, Italia, Lituania, España y Suecia (6).

El tratamiento de la enfermedad supuso ya en 2008 el 2% del total del presupuesto sanitario del Sistema Sanitario Español, 1480 millones de euros anuales (13). Concretamente, el coste total de la atención al asma pediátrico en España es de unos 532 millones de euros, pudiendo oscilar entre 392 y 693 millones de euros. Los costes directos (costes sanitarios) representan el 60% del coste total y los costes indirectos (como puede ser el tiempo de cuidador) el 40%. El coste medio anual por niño asmático es 1149 euros, y

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

oscila entre 403 euros para la categoría de gravedad más leve y 5380 euros para la más grave. En definitiva, el coste del asma en pediatría en España es muy elevado y depende de la gravedad de la enfermedad. Los costes más importantes son los del sistema sanitario, pero los costes indirectos no son despreciables (14).

Si bien los tratamientos actuales posibilitan el control del asma en hasta un 90% de los casos, en realidad menos del 50% de los pacientes tiene controlada su enfermedad. De hecho, el 70% del coste anual que el Sistema Nacional de Salud (SNS) destina cada año al tratamiento del asma se emplea en el manejo del asma mal controlada. En total, el 83,9% del gasto se deriva de los costes sanitarios siendo los medicamentos (27,9%), las exploraciones (24%) y los ingresos hospitalarios (17%), los recursos que generan un mayor coste económico. Así, el 16,1% restante corresponde a recursos no sanitarios: absentismo laboral y escolar, incapacidades, jubilaciones anticipadas, y muertes prematuras –en nuestro país, el asma es responsable cada año de la muerte de dos personas por cada 100 000 habitantes (13).

Gracias a la existencia de medicamentos muy eficaces, administrados solos o en combinación, así como pautas de administración bastante claras, un mayor número de pacientes asmáticos consiguen un adecuado control de los síntomas (15). Sin embargo, diferentes estudios coinciden en que una parte importante de los asmáticos no alcanzan ese grado de control deseable (16, 17). De ahí que en los últimos años se insista en la necesidad de una mayor dedicación por parte de los sanitarios hacia los aspectos educativos que, como en toda enfermedad crónica, requiere el asma (18, 19). Por ello, se ha considerado crucial la elaboración de una guía específicamente pediátrica que tenga en cuenta los aspectos diferenciales del asma en niños, tales como la historia natural de la enfermedad, factores desencadenantes, respuesta al tratamiento farmacológico y que tenga en cuenta la educación que necesitan tanto el niño, como su familia, profesores y personal de los centros escolares para un manejo adecuado del asma en los niños.

El presente documento constituye la GPC completa sobre asma infantil.

La versión completa de la GPC se encuentra disponible en la página web de GuíaSalud (http://guiasalud.es), así como en la página web de Osteba.

El material donde se presenta de forma detallada la información con el proceso metodológico de la GPC también está disponible tanto en la página web de GuíaSalud (http://guiasalud.es) como en la de la Osteba, Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (www.osanet.euskadi.net/osteba/es).

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica. La evidencia no ha sido revisada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

2. Prevención primaria y secundaria

2.1. Consumo de paracetamol

Preguntas a responder:

- La utilización continuada de paracetamol durante el embarazo, ¿es un factor de riesgo para desarrollar asma en edad escolar?
- La utilización continuada de paracetamol en lactantes, ¿es un factor de riesgo para desarrollar asma en edad escolar?

Durante estos últimos años estudios observacionales han relacionado la exposición al paracetamol en distintas etapas de la vida con el desarrollo de asma y otras enfermedades atópicas.

Se ha descrito que el consumo de paracetamol disminuye los niveles de glutatión, un antioxidante endógeno que se encuentra en el tejido pulmonar, y que como consecuencia se puede producir un daño tisular por oxidación. Los niveles bajos de glutatión también provocan un estímulo de la vía Th2 y una disminución en la respuesta inmune a la infección por rinovirus. Estos hechos explicarían la hipótesis de que el consumo de paracetamol durante el embarazo y el primer año de vida del niño puede jugar un papel importante en la patogenia del asma.

Resumen de la evidencia

Calidad muy baja	No parece haber relación entre la exposición a paracetamol durante el embarazo y la aparición de asma en edad escolar (20-26).
Calidad muy baja	En cuanto a la exposición en el primer año de vida, aunque estudios observacionales previos indicaban una posible asociación, estudios de mayor calidad metodológica señalan que no parece existir relación dosis-respuesta entre el número de días expuesto y el OR de tener asma en edad escolar (23, 26-29).

De la Evidencia a la recomendación

Los aspectos que han determinado la fuerza y la dirección de esta recomendación han sido los siguientes:

1. La calidad global de la evidencia entre la exposición prenatal al paracetamol y tener asma en edad escolar es muy baja. Se trata de estudios observacionales, con inconsistencia e imprecisión de las estimaciones.

La calidad global de la evidencia para la exposición durante el primer año de vida y asma en edad escolar es muy baja.

2. El balance entre beneficios y riesgos: Los beneficios superan ligeramente los riesgos/ inconvenientes.

En referencia a la exposición al paracetamol durante el embarazo, no parece haber relación con la aparición de asma en edad escolar.

En cuanto al primer año de vida, aunque estudios observacionales previos indicaban una posible asociación, los estudios de mayor calidad metodológica señalan que no parece existir relación dosis-respuesta entre el número de días expuesto y el OR de tener asma en edad escolar.

3. Valores y preferencias de pacientes y/o sus cuidadores: Tanto en la exposición al paracetamol durante el embarazo como durante el primer año de vida hay probable incertidumbre y variabilidad en la opinión sobre los desenlaces.

En ambos casos no se pudo obtener información al respecto en el grupo focal realizado con madres de niños con asma.

4. Costes y uso de recursos: no procede en ambos casos.

Por lo tanto, no se hace ninguna recomendación en contra del uso de paracetamol durante el embarazo o en el primer año de vida del niño por aumento del riesgo de desarrollar asma en la infancia.

Los estudios que se han encontrado son observacionales y en su mayoría sujetos a numerosos sesgos, principalmente de memoria y de confusión por indicación. Este último sucedería si los niños que van a desarrollar asma fueran más propensos a desarrollar infecciones respiratorias superiores, con lo que serían medicados con más frecuencia con paracetamol y parecería que la toma de paracetamol se asocia con mayor riesgo de asma. En la revisión de Etminan et al. 2009 (30), los estudios incluidos indicaban, en general, la existencia de una asociación entre la exposición y el riesgo de desarrollar asma. Sin embargo, estudios posteriores (de mejor calidad que los anteriores), en el que se ajustan los resultados por las infecciones respiratorias en el niño,

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

indican que no hay asociación. De hecho, se demuestra que no hay efecto dosis-respuesta. Además, en caso de que se demostrara una asociación entre el uso de paracetamol y el aumento del riesgo de desarrollar asma, tampoco se podría recomendar el uso de ibuprofeno u otros anti-inflamatorios porque no hay estudios comparativos, y la utilización de AINEs podría tener sus consecuencias negativas también. Por ello, el grupo elaborador concluye que se necesitan más estudios de buena calidad para ver cuál es la dirección de los resultados.

Recomendaciones

	No se hace ninguna recomendación a favor o en contra del uso de paracetamol durante el embarazo o en el primer año de vida del niño por aumento del riesgo de desarrollar asma en la infancia.
√	Si bien el paracetamol es el antitérmico/analgésico más seguro, se recomienda limitar su uso en procesos leves autolimitados (al igual que para el resto de antipiréticos), y seguir las indicaciones de uso aprobadas para la población general.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

2.2. Consumo de leche de vaca

Preguntas a responder:

- En niños con asma y PRICK/RAST positivo a la leche de vaca, ¿el consumo de leche de vaca puede provocar la aparición de síntomas o aumentar su gravedad?

En la Guía de Práctica Clínica sobre Asma de Osakidetza/Servicio Vasco de Salud (31) se indica que existen datos de estudios prospectivos que relacionan la sensibilización (positividad a pruebas específicas de alergia PRICK/RAST -*Radio Allergo Sorbent Test*) o alergia clínica a alérgenos alimentarios (sobre todo huevo y leche) con el desarrollo posterior de asma. De hecho, los antecedentes de sensibilización alimentaria en los tres primeros años de vida suponen un aumento de riesgo para el futuro desarrollo de asma, aunque su presencia aislada no asegura el diagnóstico.

Sin embargo, no se puede recomendar el uso de fórmulas de leche modificada para prevenir la aparición de asma, ya que los estudios que tratan esta cuestión no cuentan con el suficiente tiempo de seguimiento y muestran además inconsistencias y problemas metodológicos (32). Tampoco se han encontraron efectos sobre la incidencia de asma u otras enfermedades alérgicas al utilizar fórmulas basadas en soja en niños con alto riesgo o con intolerancia a la leche de vaca (33).

Por otro lado, en algunos ámbitos existe la creencia de que el consumo de leche de vaca y sus derivados aumenta la producción de moco en el sistema respiratorio. Según varios estudios realizados en Australia, las personas que creían en esta teoría percibían que tras el consumo de leche se daba un cambio en la producción de moco. Sin embargo, también se ha descrito que estos efectos no son específicos de la leche de vaca, sino que los derivados de la soja también pueden producir cambios similares (34). Estudios realizados en pacientes con asma no han encontrado relación entre el consumo de leche y los síntomas de asma, aunque sí existe una serie de casos documentados en los que personas con alergia a la leche de vaca pueden presentar síntomas asmáticos cuando son expuestos a ella.

Como en la práctica habitual se está retirando la leche de vaca a niños con RAST positivo a la misma, se quiere conocer si existe evidencia que apoye dicha práctica.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Resumen de la evidencia

Calidad muy baja	Aunque parece que los niños con asma e IgG específica alta presentan un mejor PEFR al seguir una dieta de exclusión de huevo y leche, la ganancia de peso es menor. Por otro lado, el porcentaje de niños con asma y síntomas sugestivos de alergia a la leche de vaca que presentan sibilancias tras la prueba de provocación oral es menor del 20% (35, 36).

De la Evidencia a la recomendación

Los aspectos que han determinado la fuerza y la dirección de esta recomendación han sido los siguientes:

1. La calidad global de la evidencia es muy baja.

En niños con concentraciones altas de IgG específica frente a ovoalbúmina y betalactoglobulina, una dieta de exclusión de huevo y leche produce un aumento del 22% del PEFR frente a una disminución del 0,6% en el grupo control. Sin embargo, ganan menos peso en comparación con el grupo control. En una serie de casos de niños con asma y síntomas sugestivos de alergia a la leche de vaca, el 15,6% del total presenta sibilancias asociadas a la misma.

2. El balance entre beneficios y riesgos: Los riesgos/ inconvenientes superan ligeramente los beneficios.

Aunque parece que los niños con asma e IgG específica alta presentan un mejor PEFR al seguir una dieta de exclusión de huevo y leche, la ganancia de peso es menor. Además, en la serie de casos solo el 15,6% del total de niños con asma y síntomas sugestivos de alergia a la leche de vaca presentaban sibilancias tras la prueba de provocación oral, por lo que se considera que eliminar de la dieta la leche de vaca a todos los niños con asma (incluso con RAST positivo) no tiene un balance positivo.

3. Valores y preferencias de pacientes y/o sus cuidadores: Probable incertidumbre y variabilidad en la opinión sobre los desenlaces.

Se cree que puede existir variabilidad en la opinión de los pacientes.

4. Costes y uso de recursos: Los costes son altos en relación a los beneficios.

Los productos que no contienen leche de vaca son más caros.

Por lo tanto, la poca evidencia no es suficiente para apoyar dietas restrictivas de lácteos en niños asmáticos.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Recomendaciones

Fuerte	Se recomienda no suspender el consumo de leche y/o sus derivados en niños con asma salvo en aquellos casos en los que exista una alergia demostrada con sintomatología y clínica acompañante.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

3. Predicción de asma en edad escolar

3.1. Índices predictivos de asma en edad escolar

Preguntas a responder:

- ¿Cuál es el índice predictivo más apropiado para predecir la evolución a asma en niños menores de tres años con clínica de sibilancias?
- ¿La frecuencia de episodios de sibilancias podría servir como índice predictivo de asma persistente en edad escolar?

Las sibilancias recurrentes son un problema muy frecuente en los primeros años de vida. Hasta un 30 o 40% de los niños presentan síntomas «asmáticos» (sibilancias, disnea o tos persistente) en esa franja etaria. Sin embargo, solo el 30% de los niños con sibilancias van a persistir con esa clínica a los seis años de edad. Desde el punto de vista clínico sería muy útil disponer de un «índice de riesgo», combinando antecedentes con hallazgos clínicos o de laboratorio, que permitiera identificar aquellos niños con mayor probabilidad de desarrollar un asma persistente en el tiempo. Ya que, aunque no se modifica el curso natural de la enfermedad, en los niños con síntomas y alto riesgo de persistencia se recomienda iniciar tratamiento farmacológico para disminuir la morbilidad.

Con el objetivo de ayudar al clínico a identificar a los niños que continuarán con sibilancias en edad escolar, se han estudiado varios modelos de predicción o indicadores clínicos de riesgo. Estos modelos han empleado diversos factores de riesgo asociados con el desarrollo de asma en estudios epidemiológicos, tales como la historia familiar de la sensibilización alérgica y asma, la historia de sibilancias, enfermedad atópica en el niño, los niveles de inmunoglobulina E (IgE), y los perfiles de secreción de citosina.

Cuando se publicó la guía de asma en el 2005 (31), se disponía de dos índices (37, 38) y un tercero que fue una modificación parcial del primero de ellos (39). Ambos índices mostraban problemas de aplicabilidad ya que no fueron validados en poblaciones diferentes a las originales (40) En el estudio inglés de Kurukulaaratchy et al. (39), la población presentaba una prevalen-

cia de asma muy superior a la observada en nuestra comunidad. En el estudio de Castro-Rodríguez et al. (37) no se utilizó un análisis multivariante para la construcción de la regla de predicción.

En la GPC sobre asma (31) se recomendaba «hasta que se desarrollen nuevas escalas de mayor exactitud y que hayan sido validadas en nuestro entorno», la utilización del índice de Castro-Rodríguez modificado (39).

En la presente revisión se pretende actualizar la evidencia referente a la utilización del índice predictivo propuesto en la guía, su validación y su posible aplicación en nuestro contexto.

Resumen de la evidencia

Calidad muy baja	Las estimaciones de validez del IPA estricto muestran altas tasas de FP y un muy bajo valor predictivo. Desde un 16% hasta un 66% de la población será incorrectamente clasificado, en poblaciones con diferentes prevalencias de enfermedad. Además, el índice no está validado en su diseño, ni en nuestro contexto (41-44).
Calidad baja	El nuevo índice propuesto por Coronel se comporta con exactitud mostrando un solo un 8% de diagnósticos desacertados (5%de FP y 3% de FN) en una población hospitalaria, con una prevalencia de sibilancias del 34.6%. El índice no fue desarrollado mediante análisis multivariante, ni fue validado en su diseño ni en nuestro contexto (41).
Calidad baja	Las estimaciones de validez de la nueva escala de riesgo basado en la frecuencia de obstrucción de vías respiratorias y hospitalizaciones durante los dos primeros años, propuesta por Devulapalli y seleccionando como punto de cohorte una puntuación >5 en la escala de severidad, muestra un 20% de clasificaciones incorrecta (10% de FP y 10% de FN) en una muestra infantil de base poblacional. El índice no está validado en su diseño, ni en nuestro contexto (44).
Calidad moderada	El índice nuevo propuesto por Leonardi y basado en la frecuencia de sibilancias muestra altas tasas de pacientes incorrectamente clasificados (un 32% de pacientes: 17,6% de FP y 14,5% de FN) en la subpoblación de pacientes infantiles con sibilancias precoz a los tres años. El índice no está validado en su diseño, ni en nuestro contexto (42).

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Calidad baja	El índice nuevo propuesto por Rodríguez-Martínez conocido como escala de puntuación PIAMA, muestra que un 34% de la población de preescolares, de riesgo con sibilancias recurrentes o con alguna sibilancia, fueron mal clasificados (9% de FP y 24% de FN). El índice no está validado en su diseño, ni en nuestro contexto (43).

De la Evidencia a la recomendación

Los aspectos que han determinado la fuerza y la dirección de esta recomendación han sido los siguientes:

1. La calidad global de la evidencia es la siguiente para cada una de las comparaciones:

- C1: Herramienta de predicción IPA estricto VS. Diagnóstico clínico (a los seis años), muy baja.
- C2: Herramienta Nueva-1 (Coronel) VS. Diagnóstico clínico (a los seis años), baja.
- C3: Herramienta Nueva-2 (Devulapalli) VS.Diagnóstico clínico (a los 10 años), baja.
- C4: Herramienta Nueva-3 (Leonardi) VS. Diagnóstico clínico (a los seis años), moderada.
- C5: Herramienta Nueva-4 (PIAMA- Rodríguez) VS. Diagnóstico clínico (a los seis años), baja.

Tres de los estudios aportan resultados procedentes de respuestas de familiares, en un estudio hay pérdidas no explicadas, y en otros dos existen otras posibles causas de riesgo de sesgo.

Las poblaciones de validación son muy diferentes: dos de los estudios son de base poblacional, en otro estudio se trata de una población con sibilancias recurrentes y en el cuarto se incluyen niños hospitalizados.

Se trata índices no validados en el contexto español.

2. El balance entre beneficios y riesgos: para C1, C3, C4 y C5 los beneficios y riesgos/ inconvenientes están equilibrados y para C2 los riesgos/ inconvenientes superan ligeramente los beneficios.

Herramienta 1: Resultados IPA sin combinar:

En una población de 1000 pacientes con una prevalencia de enfermedad desde un 22% hasta un 35%:

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia ha sido revisada.

Desde un 16% hasta un 66% de la población será incorrectamente clasificado con los diferentes índices: desde un 14% hasta un 53% de los niños serán tratados de forma innecesaria con glucocorticoides inhalados (FP) y desde un 2% hasta un 13% de los niños se les retrasará el inicio del tratamiento (FN).

Herramienta 2: Para una prevalencia del 34,6%: un 8% de los niños fueron mal clasificados con un 5% de FP y 3% de FN.- para una prevalencia del 28% (estimada en nuestro contexto): 58% de FP y un 6% de FN.

Herramienta 3: Para una prevalencia de 21,3% un 20% de niños fueron mal clasificados: 9,8% de FP y 10,5 de FN.- para una prevalencia del 28% (estimada en nuestro contexto): 13,3% de FP y un 9,4% de FN.

Herramienta 4: Para una prevalencia del estudio: 32%: El 32,1% de la población será incorrectamente clasificado, 14,5% de los niños serán tratados de forma innecesaria con glucocorticoides inhalados y al 17,6% se les retrasará el inicio del tratamiento.- para una prevalencia del 28% (estimada en nuestro contexto): habrá un 18,7% de FP y un 12,6% de FN.

Herramienta 5: Para una prevalencia del 53% un 34% de la población fueron mal clasificados (9% de FP y 24% de FN)- para una prevalencia del 28% (estimada en nuestro contexto): 15% de FP y un 16% de FN.

Nos interesa la validación del IPA y las herramientas 3 y 4, que son las basadas en la frecuencia de sibilancias.

3. Valores y preferencias de pacientes y/o sus cuidadores: incertidumbre o variabilidad importantes en la opinión sobre los desenlaces.

- Incertidumbre sobre si las implicaciones serán consideradas igual por clínicos o por pacientes, y si habrá variabilidad dentro de la población.
- Los índices que precisan extracción sanguínea pueden suponer una menor aceptabilidad por parte de los padres de los pacientes.

4. Costes y uso de recursos: los costes son bajos en relación a los beneficios.

Se trata de índices predictivos que necesitan de recursos y tiempo en consulta para la evaluación de los datos. Los exámenes complementarios y el prick test son más costosos en tiempo y recursos, mientras que la utilización del índices basados en sibilancias implicaría un menor uso de recursos y costes por tratarse de unas reglas predictivas muy sencillas de realizar con datos disponibles en el lugar de aplicación (tanto en cribado como en consulta), aunque con mayores resultados falsos que con el índice IPA en el caso

Han transcurrido más de cinco años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica, su vigencia no ha sido revisada.

del índice propuesto por Leonardi, lo que podría llevar a un consumo mayor de recursos por consultas médicas por asma mal controlado.

Por lo tanto,

Herramienta IPA: IPA- La calidad global de las estimaciones de validez del IPA en los estudios evaluados se considera como muy baja. Estos muestran altas tasas de FP y un muy bajo valor predictivo. El índice no está validado en su diseño ni en nuestro contexto y, además, se tiene gran incertidumbre sobre el valor que otorgarían los padres de los niños asmáticos a la utilización de estos índices. Los índices que precisan extracción sanguínea pueden suponer una menor aceptabilidad por parte de los padres de los pacientes.

Herramientas nuevas 2 y 3: Basadas en frecuencia de sibilancias- Se trata también de herramientas no validadas en su diseño, que aun no mostrando mejorías importantes respecto al IPA son herramientas muy sencillas basados en la frecuencia de sibilancias. Su utilización implicaría un menor uso de recursos y costes por tratarse de reglas predictivas muy sencillas de realizar con datos disponibles en el lugar de aplicación (tanto en cribado como en consulta), aunque, en el caso del índice propuesto por Leonardi, con mayores resultados falsos que con el índice IPA lo que podría llevar a un consumo mayor de recursos por consultas médicas por asma mal controlada.

Recomendaciones

Débil	Se sugiere no utilizar los índices de predicción clínica de asma en niños menores de tres años con sibilancias para valorar la posibilidad de que éstos presenten asma en la edad escolar (6-13 años), debido a que aún no se dispone de herramientas validadas.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

3.2. Medición de la Fracción exhalada de Óxido Nítrico

Preguntas a responder:

- ¿La medición de la FeNO en niños menores de cinco años con sibilancias ayuda a predecir la presencia de asma en edad escolar?

Las sibilancias son un signo muy común que afectan al 30% de los preescolares. Estos síntomas pueden deberse a diferentes causas, entre las que se encuentran las infecciones virales y el asma con sus diferentes fenotipos. Estos síntomas sólo persisten en la edad escolar en una pequeña parte de los niños.

El principal reto médico está en distinguir qué niños preescolares presentan sibilancias transitorias y cuáles tienen realmente un asma persistente, ya que esto permitiría adecuar el tratamiento anti-inflamatorio de la mejor manera posible.

Se han propuesto diferentes índices de factores de riesgo epidemiológicos para ayudar a predecir la evolución a asma persistente en niños sibilantes; sin embargo, se trata de índices que presentan una baja sensibilidad y especificidad. Por ello, se piensa que añadir medidas objetivas, como el nivel de la FeNO (Fracción exhalada de óxido nítrico) a los algoritmos de predicción de asma puede mejorar la identificación de estos niños.

Resumen de la evidencia

Calidad baja	La adición de la medición de la FeNO en niños con probabilidad pretest intermedia-alta de tener sibilancias a los ocho años de edad puede cambiar la probabilidad post-test de forma clínicamente relevante y de forma independiente del nivel de IgE y la historia clínica del niño (45).

De la Evidencia a la recomendación

Los aspectos que han determinado la fuerza y la dirección de esta recomendación han sido los siguientes:

1. La calidad global de la evidencia es baja.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Añadir la FeNO en niños con una p pretest intermedia-alta de tener sibilancias a los ocho años de edad puede cambiar la probabilidad post-test de forma clínicamente relevante e independiente a la IgE y a la historia clínica del niño. El OR de tener sibilancias a los ocho años de edad es de 1,57 (IC95% de 1,10 a 2,23) cuando el nivel de la FeNO es 1,95 veces mayor que el valor de referencia

2. El balance entre beneficios y riesgos: los beneficios y riesgos/ inconvenientes están equilibrados.

No se ha validado un índice predictivo que incluya la medición de la FeNO. Además, se señala en el estudio que la FeNO sólo se pudo medir en 306 de los 848 niños.

3. Valores y preferencias de pacientes y/o sus cuidadores: Probable incertidumbre y variabilidad en la opinión sobre los desenlaces.

No se ha podido extraer información del grupo focal realizado. En principio se trata de una prueba fácil de realizar, aunque se necesita que los niños sean colaboradores, algo más difícil de conseguir en este grupo de edad.

4. Costes y uso de recursos: Los costes son altos en relación a los beneficios.

Se trata de una prueba cara de realizar. Las unidades especializadas ya cuentan con equipos para medir la FeNO. No se considera necesario la implantación en Atención Primaria (AP).

Por lo tanto, dado que no se ha validado un índice predictivo que incluya esta prueba así como las dificultades técnicas que conlleva, el precio y la falta de suficiente evidencia para apoyar su papel en el diagnóstico de asma en el niño, no consideramos adecuado su generalización, quedando de momento para estudios de investigación y áreas especializadas. Además, determinar FeNO en niños preescolares es muy complicado y solo se puede realizar en centros de referencia, por lo que a día de hoy no se puede utilizar en niños preescolares de forma rutinaria.

Recomendaciones

Fuerte	Se recomienda no utilizar de forma generalizada la medición de la FeNO en niños menores de cinco años para apoyar el diagnóstico de asma.
√	Se sugiere que la medición de la FeNO se puede utilizar en niños menores de cinco años en el contexto de investigación.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y ésta vigencia no ha sido revisada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

4. Diagnóstico y monitorización del tratamiento

Preguntas a responder:

- ¿Cuál es la utilidad de la medición de la FeNO en niños mayores de cinco años con síntomas dudosos de asma?
- ¿Cuál es la efectividad de la medición de la FeNO para guiar el tratamiento con glucocorticoides inhalados en niños mayores de cinco años con asma?

¿Cuál es la utilidad de la medición de la FeNO en niños mayores de cinco años con síntomas dudosos de asma?

La medición de la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) evalúa de forma no invasiva la inflamación eosinofílica de las vías aéreas y su medición puede ser utilizada como apoyo en el diagnóstico diferencial del asma.

Las mediciones de la Fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) se pueden obtener en casi todos los adultos y niños mayores de cinco años. Además, se trata de una técnica cada vez más accesible en la asistencia especializada y cuyos resultados se obtienen de manera instantánea.

Sin embargo, la inflamación que tiene lugar en el asma es heterogénea y no siempre se asocia con el aumento de la FeNO (ej: inflamación neutrofílica). Además, en pacientes ya tratados con glucocorticoides inhalados puede ser falsamente negativa.

Resumen de la evidencia

Calidad baja	En pacientes con probabilidad pretest del 48%, habrá 336 verdaderos positivos y 144 falsos negativos, es decir 144 pacientes con asma por cada 1000 pacientes que la prueba no ha sido capaz de clasificar como asmáticos. De los 520 pacientes que no tienen asma y a los que se les ha aplicado la prueba, 82 serán falsos positivos, es decir, 82 pacientes de 1000 habrán recibido un falso diagnóstico de asma, mientras que 438 habrán sido bien clasificados como verdaderos negativos (46-55).

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

De la Evidencia a la recomendación

Los aspectos que han determinado la fuerza y la dirección de esta recomendación han sido los siguientes:

1. La calidad global de la evidencia es baja.

Se considera que la evidencia que existe es de baja calidad debido a que los estudios han sido principalmente realizados en adultos; y la importante heterogeneidad e imprecisión de resultados de sensibilidad y especificidad

2. El balance entre beneficios y riesgos: Los beneficios y riesgos/ inconvenientes están equilibrados.

La definición de asma en los diferentes estudios es heterogénea, las poblaciones y los valores de corte considerados para el diagnóstico también lo son.

No hay homogeneidad en los aparatos de medida de FeNO y en el flujo espiratorio adecuado para medirlo. Hay un excesivo número de falsos positivos y negativos ya que hay mucha incertidumbre en los valores normales del FeNO y que dependen de la edad, la talla, del uso de GCI (Glucocorticoides inhalados) y del estado atópico entre otros.

3. Valores y preferencias de pacientes y/o sus cuidadores: Probable incertidumbre y variabilidad en la opinión sobre los desenlaces.

No se ha podido extraer información de utilidad del grupo focal realizado. Sin embargo, como se trata de una prueba sencilla de realizar y que no tiene efectos adversos, se piensa que las preferencias son similares para todos los pacientes.

4. Costes y uso de recursos: Los costes son altos en relación a los beneficios.

Se trata de una prueba cara de realizar. Las unidades de asma ya cuentan con equipos para medir la FeNO. No se considera necesario la implantación en AP.

Por lo tanto, debido a la baja calidad de la evidencia disponible y a la falta de estandarización y validación en el punto de corte, así como su validez exclusivamente para asma eosinofílica, no podemos recomendar en el momento actual el uso generalizado de esta prueba.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Recomendaciones

Fuerte	Se recomienda no utilizar de forma generalizada la medición de la FeNO para el apoyo en el diagnóstico de asma en niños mayores de cinco años.
√	Se sugiere la utilización de la medición de la FeNO para apoyar el diagnóstico de asma, sólo en atención especializada, en niños con síntomas dudosos de asma y resultados no concluyentes en las pruebas de función pulmonar.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

¿Cuál es la efectividad de la medición de la FeNO para guiar el tratamiento con glucocorticoides inhalados en niños mayores de cinco años con asma?

Cada vez hay mayor evidencia de que la respuesta a tratamiento con esteroides es más probable en pacientes que presentan inflamación eosinofílica, y una forma indirecta de valorar este tipo de inflamación es midiendo la fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO). A este respecto, se ha demostrado que los niveles de la FeNO disminuyen de forma dosis dependiente con el tratamiento glucocorticoide y que aumentan cuando dicho tratamiento se retira (56).

Debido a esa relación, se ha propuesto que el nivel de FeNO podría utilizarse para guiar el tratamiento con glucocorticoides de pacientes con asma, y que podría tratarse de una estrategia más eficaz a la hora de adaptar las intervenciones en asma en comparación con las estrategias que tienen en cuenta sólo los síntomas clínicos (acompañados o no de espirometría/ pico flujo).

Resumen de la evidencia

Calidad moderada	La estrategia para guiar el tratamiento con GCI a la que se le añade la medición de la FeNO disminuye el número de pacientes con una o más exacerbaciones (DR de-0,063 (IC95% de -0,124 a 0,002), aunque a expensas de aumentar la dosis de glucocorticoides inhalados final (DM de 140,18 µg (IC95% de 28,94 a 251,43) (57-60).

De la Evidencia a la recomendación

Los aspectos que han determinado la fuerza y la dirección de esta recomendación han sido los siguientes:

1. La calidad global de la evidencia es moderada.

Teniendo en cuenta los posibles sesgos y la imprecisión en la estimación de la dosis de GCI final, se considera que la evidencia que existe es de baja calidad.

2. El balance entre beneficios y riesgos: Los riesgos/ inconvenientes superan ligeramente los beneficios.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esa Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

La estrategia de medir la FeNO para guiar el tratamiento con GCI disminuye el número de pacientes con una o más exacerbaciones (DR de 0,063 (IC95% de -0,124 a 0,002)), pero a expensas de utilizar una mayor dosis de glucocorticoides inhalados final (DM de 140,18 µg (IC95% de 28,94 a 251,43).

3. Valores y preferencias de pacientes y/o sus cuidadores: Poca incertidumbre y opiniones similares (sin variabilidad).

No se pudo obtener información al respecto en el grupo focal realizado.

4. Costes y uso de recursos: Los costes son altos en relación a los beneficios.

Por lo tanto, dada la incertidumbre de la evidencia actual, el coste de la prueba y a la espera de nuevos estudios, en el momento actual no se recomienda el uso generalizado de la prueba.

Recomendaciones

Fuerte	Se recomienda no utilizar la medición de la FeNO de forma generalizada para guiar el tratamiento con glucocorticoides de niños con asma.
√	Se sugiere la posibilidad de utilizar la medición de la FeNO en el ámbito de la atención especializada en casos seleccionados para poder predecir una posible reagudización en aquellos niños con asma a los que se retira o disminuye el tratamiento con glucocorticoides inhalados.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5. Tratamiento farmacológico

5.1. Montelukast en monoterapia

Preguntas a responder:

- En niños preescolares con episodios de sibilancias/asma, ¿es eficaz el tratamiento con montelukast?
- En niños mayores de cinco años con asma leve persistente, ¿cuál es la eficacia del tratamiento preventivo con glucocorticoides inhalados versus montelukast?

En niños preescolares con episodios de sibilancias/asma, ¿es eficaz el tratamiento con montelukast?

A pesar de que la mayoría de las guías recomiendan los glucocorticoides inhalados (GCI) como tratamiento de elección para niños con asma, de cualquier gravedad y de todas las edades, en el caso de niños preescolares con sibilancias/asma desencadenadas por infecciones víricas algunas guías proponen los antileucotrienos como tratamiento de elección, (61) ya que existe controversia sobre la eficacia del tratamiento con GCI en estos niños.

En la Guía de Práctica Clínica sobre Asma de Osakidetza/Servicio Vasco de Salud de 2009 (31) se recomiendan los GCI como tratamiento preventivo de elección tanto en niños como en adultos al considerarse que son más eficaces que las cromonas y los antileucotrienos e indicándose además que no se recomienda el uso de antileucotrienos en monoterapia de mantenimiento en niños y adultos con asma.

En la ficha técnica de montelukast 4mg se indica que montelukast puede ser una opción de tratamiento alternativo a los glucocorticoides inhalados a dosis bajas para pacientes entre dos y cinco años de edad con asma persistente leve que no tienen un historial reciente de ataques de asma graves que hayan requerido el uso de glucocorticoides orales y que hayan demostrado que no son capaces de utilizar glucocorticoides inhalados.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Resumen de la evidencia

Calidad muy baja	El uso intermitente tanto de montelukast como de budesonida en los episodios de sibilancias por infecciones respiratorias de etiología viral no mejora los resultados en salud (62-65).
Calidad muy baja	En el asma persistente el tratamiento con budesonida disminuye el número de pacientes que requieren glucocorticoides orales en comparación con montelukast(66, 67).
Calidad muy baja	Montelukast puede tener algún efecto beneficioso versus placebo en el tratamiento del asma persistente (68-70).

De la Evidencia a la recomendación

Los aspectos que han determinado la fuerza y la dirección de esta recomendación han sido los siguientes:

1. La calidad global de la evidencia es la siguiente para cada una de las comparaciones:

- C1: Montelukast vs. Placebo
- C2: Montelukast vs. GCIs

Para ambas comparaciones y tanto con Sibilancias/Asma intermitente como con Asma persistente la calidad global de la evidencia es muy baja.

En preescolares con sibilancias/asma intermitente, montelukast administrado al comienzo de una IRS de etiología viral o de forma continua no disminuye el número de pacientes que requieren glucocorticoide oral, aunque hay evidencia controvertida sobre la severidad de los síntomas y el uso de β2-agonistas.

En preescolares con asma intermitente con episodios moderado o graves, el uso episódico de budesonida al comienzo de una IRS no aumenta el % de días sin síntomas ni disminuye el uso de glucocorticoide oral.

En niños de dos a cinco años con asma persistente, la administración diaria de montelukast sí disminuye el uso de glucocorticoide oral, número de días sin síntomas y severidad frente a placebo.

En asma persistente, el % de pacientes que requieren glucocorticoides orales es menor en el grupo tratado con budesonida que en el grupo tratado con montelukast.

Han transcurrido más de cinco años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

2. El balance entre beneficios y riesgos:

En el caso de Sibilancias/Asma intermitente para ambas comparaciones los beneficios y riesgos están equilibrados.

En el caso de Asma persistente, para la C1 los beneficios superan ligeramente los riesgos/ inconvenientes y para C2 Los riesgos/ inconvenientes superan ligeramente los beneficios

Usar tanto montelukast como budesonida de forma intermitente en los episodios de infecciones respiratorias de etiología viral no aporta beneficios.

En el asma persistente el uso de montelukast puede tener algún efecto beneficioso versus placebo, pero el uso de budesonida disminuye el número de pacientes que requieren glucocorticoides orales en comparación a montelukast.

3. Valores y preferencias de pacientes y/o sus cuidadores: Probable incertidumbre y variabilidad en la opinión sobre los desenlaces.

De los datos del estudio cualitativo realizado en nuestro contexto con madres de niños con asma, se señaló la dificultad de utilizar los inhaladores/ nebulizadores en preescolares, y que disponer de un tratamiento administrado vía oral sería más sencillo para ellos. Sin embargo, la elección no es tan clara si la eficacia de ambos no fuera similar.

4. Costes y uso de recursos: Los costes son altos en relación a los beneficios.

El uso de montelukast tiene un mayor coste que el glucocorticoide inhalado, más aún si se tiene en cuenta que los GCI disminuyen el número de pacientes con exacerbaciones que requieren glucocorticoide oral.

Por lo tanto, la evidencia indica que el uso de forma intermitente de montelukast en los episodios de sibilancias por infecciones respiratorias de etiología viral no aporta beneficios. En el asma persistente parece que es el tratamiento con budesonida el que mejora los síntomas y disminuye el número de pacientes que requieren glucocorticoides orales en comparación a placebo y a montelukast. Sin embargo, montelukast puede tener algún efecto beneficioso versus placebo. Puede haber variabilidad en los valores y preferencias de los pacientes debido a la facilidad de administración de los tratamientos, pero la evidencia y los costes favorecen el uso de los GCI, por ello se llega a esas recomendaciones.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Recomendaciones

Débil	En preescolares con sibilancias/asma leve intermitente se sugiere no comenzar ninguna medicación.
Débil	En niños preescolares con asma leve persistente se sugiere comenzar tratamiento diario con glucocorticoides inhalados a dosis bajas como tratamiento de elección.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

En niños mayores de cinco años con asma leve persistente, ¿cuál es la eficacia del tratamiento preventivo con glucocorticoides inhalados versus montelukast?

La Guía de Práctica Clínica sobre Asma de Osakidetza/Servicio Vasco de Salud (31) recomienda como tratamiento de primera elección para la prevención de exacerbaciones asmáticas en niños con asma leve persistente la utilización de glucocorticoides inhalados. Sin embargo, sus posibles efectos adversos sobre el crecimiento y el tipo de vía por la que éstos se administran han favorecido el aumento del uso de montelukast.

En la ficha técnica se indica que montelukast no debe sustituir a los glucocorticoides inhalados. Sin embargo, sí se señala que está indicado como terapia adicional en los pacientes de dos a cinco años con asma persistente de leve a moderada, no controlados adecuadamente con corticosteroides inhalados y en quienes los beta-agonistas de acción corta «a demanda» no permiten un control clínico adecuado del asma.

Por este motivo se ha decidido actualizar esta pregunta, para ver si hay nuevos estudios que puedan aportar nueva evidencia para recomendar o no su uso en monoterapia

Resumen de la evidencia

Calidad alta	Los pacientes tratados con GCI presentan una disminución significativa del riesgo de sufrir una exacerbación en comparación a aquellos pacientes que son tratados con montelukast (RR= 0,83; IC95% de 0,72 a 0,96). Asimismo, la velocidad de crecimiento en un año se ve disminuida de forma significativa para los pacientes tratados con glucocorticoides inhalados frente montelukast, ya que los tratados con montelukast crecen 0,56 centímetros más (IC 95%=0,32;0,79) (62, 67, 71-79).

De la Evidencia a la recomendación

Los aspectos que han determinado la fuerza y la dirección de esta recomendación han sido los siguientes:

1. La calidad global de la evidencia es alta.

2. El balance entre beneficios y riesgos: Los beneficios superan ligeramente los riesgos/ inconvenientes.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Los glucocorticoides inhalados son mejores que los antileucotrienos a la hora de disminuir las exacerbaciones que requieren glucocorticoides sistémicos en el asma leve persistente, aunque la diferencia encontrada es menor que la que el grupo elaborador esperaba.

El estudio que más peso tiene es el de García et al. 2005, que favorece a los glucocorticoides inhalados, está financiado por la industria (Merk) y presentan la variable «*asthma rescue free days*» como variable principal. El mayor inconveniente que puede haber es la posible reducción en la talla final de los niños tratados con GCI, aunque parece que esta no es superior al centímetro.

3. Valores y preferencias de pacientes y/o sus cuidadores: Probable incertidumbre y variabilidad en la opinión sobre los desenlaces

En el grupo focal realizado con madres de niños con asma, se observa que las madres prefieren un tratamiento oral a un inhalador.

Las madres de niños con asma más grave muestran una mayor preocupación por los efectos adversos de los glucocorticoides. Sin embargo, las madres de niños con asma más leve, estaban satisfechas en este caso con los resultados obtenidos.

4. Costes y uso de recursos: Los costes son bajos en relación a los beneficios.

Los glucocorticoides son más baratos, más aún si se tiene en cuenta que su uso disminuye el número de exacerbaciones que requieren glucocorticoides sistémicos, entre otros aspectos.

Por lo tanto, los GCI parecen ser más eficaces en el tratamiento de niños con asma leve persistente, y la mayor preocupación podría estar en los efectos de los glucocorticoides en la talla final de los niños tratados con los mismos, aunque parece que el efecto es menor (1cm sobre la talla final).

Recomendaciones

Fuerte	En escolares con asma leve persistente se recomienda la utilización de los glucocorticoides inhalados como tratamiento de mantenimiento frente a montelukast.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5.2. Macrólidos en preescolares con asma o sibilancias

Preguntas a responder:

- ¿Cuál es la eficacia de los macrólidos en el tratamiento, tanto en reagudizaciones como en prevención, de niños preescolares con asma/sibilancias?

El asma en edad preescolar se caracteriza con frecuencia por presentar reagudizaciones asociadas a cuadros catarrales o virales y por estar prácticamente asintomáticos entre los episodios.

En lactantes y preescolares es más frecuente que en los lavados broncoalveolares (BAL) y las biopsias bronquiales el infiltrado sea neutrofílico y no esonofílico. El asma puede mejorar con el tratamiento continuo con glucocorticoides inhalados o con montelukast, pero muchos precisan dosis elevadas de glucocorticoide inhalado o oral para su control, lo que se asocia a efectos secundarios a corto y largo plazo.

Se ha descrito que los macrólidos son capaces de mejorar la inmunidad inespecífica, la secreción glandular y sobre todo, de disminuir la expresión de receptores ICAM e inhibir por lo tanto, la adhesión de los rinovirus. Además, también se ha observado in vitro que los macrólidos son capaces de inhibir la activación de los neutrófilos.

Desde el punto de vista fisiopatológico, el uso de macrólidos, sobre todo en lactantes y preescolares, podría ser efectivo en este tipo de asma, que no mejora con la medicación habitual y que tiene un claro desencadenante viral, con episodios autolimitados y escasa sintomatología entre los mismos

Los macrólidos han demostrado ser eficaces en patologías como el asma corticorresistente, la fibrosis quística, la EPOC y la sinusitis crónica, entre otras enfermedades respiratorias, y aunque en la población de adultos con procesos comorbidos en los que se emplean otras medicaciones aumenta el riesgo cardiaco, la azitromicina ha demostrado ser una medicación segura en pacientes con Fibrosis Quística y EPOC (80-84).

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Resumen de la evidencia

Calidad muy baja	No hay beneficios demostrados para la utilización de macrólidos en el tratamiento de niños con asma tanto en la disminución de número de pacientes con exacerbaciones que requieren glucocorticoides orales como en la reducción de dosis de glucocorticoides en pacientes con asma moderada-severa corticodependiente (85-89).

De la Evidencia a la recomendación

Los aspectos que han determinado la fuerza y la dirección de esta recomendación han sido los siguientes:

1. La calidad global de la evidencia es muy baja.

Gran heterogeneidad en las pautas y en el tipo de pacientes. Además no hay estudios publicados con niños preescolares, aunque si se han identificado dos estudios en marcha que todavía no han publicado sus resultados.

2. El balance entre beneficios y riesgos: Los riesgos/ inconvenientes superan ligeramente los beneficios.

No hay beneficios demostrados para la utilización de macrólidos en el tratamiento de niños con asma.

Puede que la utilización de macrólidos a dosis bajas con otro propósito diferente al tratamiento de infecciones bacterianas produzca un aumento de la resistencia a macrólidos. Habría que tener esto en cuenta a la hora de valorar su utilización, sobre todo si la calidad de la evidencia en relación a la eficacia en el tratamiento de niños con asma es muy baja.

3. Valores y preferencias de pacientes y/o sus cuidadores: Probable incertidumbre y variabilidad en la opinión sobre los desenlaces.

4. Costes y uso de recursos: Los costes están en el límite en relación a los beneficios.

Por lo tanto, se han encontrado pocos estudios y de diseño muy heterogéneo que no demuestran beneficio a la hora de utilizar macrólidos en el tratamiento de niños preescolares con asma/sibilancias en la práctica habitual. Además, su uso crónico o por largas temporadas puede llevar a la aparición de resistencias bacterianas, efecto secundario poblacional que debería ser sopesado con los efectos secundarios que sobre estos pacientes tienen las

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

dosis altas de glucocorticoides inhalados y el uso de glucocorticoide oral como tratamiento de las crisis o como tratamiento de fondo.

Dada la heterogeneidad y la escasa calidad de los estudios, en la actualidad no existe evidencia suficiente para recomendar su uso en el asma del niño. Su uso debería estar limitado a pacientes seguidos en consulta hospitalaria y que presentan asmas corticorresistentes y en las que por la ausencia de atopia y la nula mejoría con la medicación habitual se sospecha un asma neutrofílica.

Recomendaciones

Fuerte	Se recomienda no utilizar macrólidos en el tratamiento de preescolares con sibilancias/asma en la práctica clínica habitual.
√	En ausencia de evidencia se debería limitar el uso de macrólidos al contexto de investigación y en lactantes-preescolares con asma de difícil control (que no hayan respondido a la medicación habitual o la requieran a dosis asociadas a importantes efectos secundarios), y exclusivamente en atención especializada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5.3. Eficacia de los diferentes GCI

Preguntas a responder:

- ¿Cuál es la efectividad de los diferentes GCI para el tratamiento de mantenimiento de niños con asma?

En la Guía de Práctica Clínica sobre Asma de Osakidetza/Servicio Vasco de Salud, se recoge evidencia de alta calidad que define a los GCI como el tratamiento preventivo más efectivo para el asma de distintos niveles de gravedad, tanto en adultos como en niños de todas las edades (90-92). En lactantes y niños preescolares con diagnóstico médico de asma los GCI mejoran el control del asma, en lo que se refiere a síntomas, disminución del riesgo de exacerbaciones y el uso de medicación de rescate (93-95) y en niños de dos-cinco años mejoraron la HRB y la función pulmonar a corto plazo pero no a largo plazo.

Se recomienda que todos los niños y adultos con asma leve persistente reciban GCI. En niños con asma leve persistente se recomienda su introducción precoz y en el niño de cualquier edad que presenta episodios frecuentes de sibilancias (aunque no presente síntomas entre las crisis) se recomienda la valoración de la introducción de GCI.

Con una creciente gama de GCI para elegir, es importante establecer su eficacia y seguridad. Por ello, el objetivo de esta revisión es comparar los resultados de eficacia y seguridad relativa de los diferentes GCI comercializados en nuestro entorno (budesonida, beclometasona, fluticasona, ciclesonida y mometasona) para el tratamiento del asma crónico en niños.

Resumen de la evidencia

	Fluticasona vs. Beclometasona o budesonida
Calidad baja	En resumen se considera que los estudios que comparan fluticasona frente a beclometasona a dosis 1:2 (96, 97) y a dosis 1:1 (98-100) y fluticasona frente a budesonida a dosis 1:2 (101-105), y a dosis 1:1 (106) no parecen apoyar la superioridad de ninguno de estos fármacos frente al otro. A pesar de que FP muestra mejores resultados pulmonares a dosis 1:1, no se han demostrado mejorías en resultados clínicamente relevantes, por tanto, podrían considerarse clínicamente equivalentes

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Beclometasona vs.Budesonida	
Calidad baja	Un estudio pequeño con una muy limitada evidencia que incluye a población de entre siete a 15 años, mostró resultados de la función pulmonar (PEFR), uso de medicación de rescate y seguridad similares para ambos fármacos (107).
Ciclesonida vs. Fluticasona o budesonida	
Calidad moderada, baja y muy baja	No se ha podido demostrar ni rechazar un efecto relativo beneficioso sobre los síntomas asmáticos, exacerbaciones y efectos secundarios. Ciclesonida no se muestra inferior en comparación con budesonida o fluticasona en términos de función pulmonar. Por tanto, los resultados sobre la eficacia y seguridad relativa de la ciclesonida en comparación con budesonida o fluticasona no son concluyentes, ya que en general se encontraron relativamente pocos estudios, se compararon diferentes inhaladores y el tiempo de tratamiento y de seguimiento (12 semanas) de los estudios fue demasiado corto para la evaluación de los resultados clave como número de exacerbaciones y retraso del crecimiento (108-112).
Mometasona vs. Fluticasona, beclometasona o budesonida	
Calidad, moderada, baja y muy baja	La evidencia indirecta procedente de estudios realizados en niños mayores de 12 años y adultos, muestra que mometasona podría proporcionar unos peores resultados de la función pulmonar en comparación con fluticasona (a dosis 1:2) y mejores resultados en comparación con beclometasona (a dosis 1:1) y budesonida (a dosis 1:2 y 1:1). Por otro lado, en relación a resultados más críticos, se ha observado que mometasona podría ser más segura, por su menor tasa de efectos adversos, que la fluticasona (a dosis 1:2) y que la budesonida (a dosis 1:2), por su menor tasa de abandonos debidos al tratamiento y menor necesidad de medicación de rescate. (113-119).

De la Evidencia a la recomendación

Los aspectos que han determinado la fuerza y la dirección de esta recomendación han sido los siguientes:

1. La calidad global de la evidencia es la siguiente para cada una de las comparaciones:

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

- C-1: Fluticasona vs. Beclometasona (1:2), es muy baja
- C-2: Fluticasona vs. Budesonida (1:2), es baja
- C-3: Fluticasona vs. Beclometasona (1:1), es baja
- C-4: Fluticasona vs. Budesonida (1:1), es baja
- C-5: Beclometasona vs. Budesonida (1:1), es baja
- C-6: Ciclesonida vs. Fluticasona (1:2), es muy baja
- C-7: Ciclesonida vs. Budesonida (1:2), es muy baja
- C-8: Ciclesonida vs. Fluticasona (1:1), es muy baja
- C-9: Mometasona vs. Fluticasona (1:2), es baja
- C-10: Mometasona vs. Budesonida (1:2), es baja
- C-11: Mometasona vs. Fluticasona (1:1), es baja
- C-12: Mometasona vs. Beclometasona (1:1), es baja
- C-13: Mometasona vs. Budesonida (1:1), es baja

2. El balance entre beneficios y riesgos: en C1, C2, C3, C4, C5, C7, C8, C11 y C12 los beneficios y riesgos/ están equilibrados.

En C6 los riesgos/ inconvenientes superan ligeramente los beneficios.

En C9, C10 y C13 los beneficios superan ligeramente los riesgos/ inconvenientes.

3. Valores y preferencias de pacientes y/o sus cuidadores: Probable incertidumbre y variabilidad en la opinión sobre los desenlaces.

La gradación de la importancia de las variables de resultado de los clínicos no difería sustancialmente respecto a la gradación de los familiares de pacientes. (Ejercicio Grade: clínicos vs. Pacientes)

4. Costes y uso de recursos: Los costes están en el límite en relación a los beneficios.

Los fármacos más nuevos, en general, son más caros. (Ver tablas de coste tratamiento día en las fichas).

CTD de menor a mayor: Beclometasona < budesonida<fluticasona<-mometasona < ciclesonida

Por lo tanto, existe una muy limitada evidencia con estudios que incluyen a población menor de 12 años y no hay evidencia con menores de cinco años.

La calidad metodológica de los ECA que evalúan la fluticasona frente a beclometasona o budesonida varió y hubo variabilidad en la forma en que

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

se midieron y se reportaron los resultados. No se dispone de evidencia sobre resultados importantes para pacientes y en relación a desenlaces de función pulmonar, en general hubo pocas diferencias significativas entre los tres GCI (FP, BDP y BUD) cuando se evaluó por pares.

En relación con la eficacia de Ciclesonida, no se ha podido demostrar ni rechazar un efecto relativo beneficioso sobre los síntomas asmáticos, exacerbaciones y efectos secundarios; Ciclesonida no se muestra inferior en comparación con budesonida o fluticasona en términos de función pulmonar. Por tanto, los resultados no son concluyentes, ya que en general se encontraron relativamente pocos estudios, se compararon diferentes inhaladores y el tiempo de tratamiento y de seguimiento (12 semanas) de los estudios fue demasiado corto para la evaluación de los resultados clave como número de exacerbaciones y retraso del crecimiento.

En cuanto a mometasona, cabe destacar que solo se dispone de evidencia indirecta procedente de estudios realizados en niños mayores de 12 años y adultos, donde en uno de los ECAs se observa que mometasona podría ser más segura, por su menor tasa de efectos adversos, que la fluticasona (a dosis 1:2) y que la budesonida (a dosis 1:2) por su menor tasa de abandonos debidos al tratamiento. En relación a desenlaces de la función pulmonar, podría proporcionar unos peores resultados en comparación con fluticasona (a dosis 1:2) y mejores resultados en comparación con beclometasona (a dosis 1:1) y budesonida (a dosis 1:2 y 1:1), también parece ser algo beneficioso con menor necesidad de tratamiento de rescate que con budesonida (a dosis 1:1). Sin embargo, son necesarios estudios que puedan confirmar estos resultados en población adulta y pediátrica con más datos acerca de variables de resultado importantes para los pacientes.

La confianza en la estimación de la importancia de los desenlaces para los pacientes se fundamenta en el ejercicio de gradación realizado con los pacientes y en la opinión de los clínicos, por lo que se considera una probable incertidumbre y variabilidad en la opinión de la población sobre los mismos.

Ciclesonida y mometasona tienen la ventaja de admnistrarse una vez al día, mientras que budesonida y fluticasona dos veces diariamente; esto podría incrementar el cumplimiento terapéutico. Sin embargo, y a pesar de no haberse realizado una evaluación económica para su estudio, se sabe que la ciclesonida como fármaco más nuevo sigue siendo más caro que budesonida y fluticasona. Además, su utilización en niños preescolares no ha demostrado mejoras que disminuirían la utilización de los recursos, por ello se considera que los costes de este fármaco son altos en relación a los beneficios. Cabe destacar que ciclesonida y mometasona son fármacos no indicados en niños menores de 12 años por lo que no se puede recomendar su utilización para dicha población.

Han transcurrido más de 2 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Recomendaciones

Débil	Se sugiere considerar el glucocorticoide inhalado más adecuado en función de la edad, el coste, el tipo de dispositivo de inhalación y las preferencias de los niños con asma y/o sus cuidadores. Mometasona y ciclesonida son fármacos de administración inhalada no indicados en niños menores de 12 años, por lo que no se puede recomendar su utilización en dicha población.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5.4. Tratamiento intermitente con glucocorticoides inhalados

Preguntas a responder:

- En niños preescolares con episodios de sibilancias recurrentes y sin síntomas entre las crisis, ¿el tratamiento con glucocorticoides inhalados durante los catarros es eficaz para la prevención de exacerbaciones de asma?
- En niños con asma leve persistente, ¿cuál es la eficacia del tratamiento con glucocorticoides inhalados utilizados de forma intermitente (durante las infecciones virales o de forma estacional) en comparación con el tratamiento continuo?

En niños preescolares con episodios de sibilancias recurrentes y sin síntomas entre las crisis, ¿el tratamiento con glucocorticoides inhalados durante los catarros es eficaz para la prevención de exacerbaciones de asma?

Las infecciones del tracto respiratorio son responsables de más del 80% de los episodios de sibilancias en niños (120, 121) que en ocasiones progresan a exacerbaciones graves que requieren tratamiento con glucocorticoides sistémicos y con más de 30 visitas a unidades de urgencias por 1000 habitantes, una tasa tres veces mayor que los niños en edad escolar y adultos (122, 123).

La mayoría de los niños preescolares que presentan sibilancias solo cuando sufren una infección del tracto respiratorio suelen ser, por lo general, no atópicos y suelen superar los síntomas a los seis años de edad (2, 124). Por eso, se considera que la mayoría no requieren tratamiento con esteroides inhalados regulares.

En esta pregunta se pretende evaluar la efectividad del tratamiento intermitente con GCI solo durante los catarros en el grupo de pacientes preescolares con sibilancias recurrentes y con bajo riesgo de asma.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Resumen de la evidencia

Calidad baja	La utilización de altas dosis de GCI durante los catarros muestra un beneficio en el ahorro de utilización de glucocorticoides orales, con un menor número de pacientes que requirieron más de un curso del tratamiento por infección respiratoria en el grupo de tratamiento intermitente, y un menor número de rescates con agonistas β2 por infecciones respiratorias, a cambio de recibir un número muy alto de ciclos de GCI a muy altas dosis durante una media de 10 meses. No se observan diferencias relevantes en la frecuencia de exacerbaciones, ni en la calidad de vida de los familiares y se observó que los pacientes del grupo tratamiento crecieron algo menos (65, 125)

De la Evidencia a la recomendación

Los aspectos que han determinado la fuerza y la dirección de esta recomendación han sido los siguientes:

1. La calidad global de la evidencia es baja.

Disminución de la calidad por problemas de imprecisión por bajo número de eventos y evidencia indirecta por utilización de altas dosis de medicación y aportar resultados en relación al número de infecciones, no en relación al número de pacientes.

2. El balance entre beneficios y riesgos: Los beneficios superan ligeramente los riesgos/ incovenientes.

Se observa un efecto beneficioso a favor del tratamiento intermitente a altas dosis de GCI durante siete-diez días con tasas menores de exacerbaciones graves, sin diferencias relevantes en la frecuencia de exacerbaciones y calidad de vida crecimiento y hospitalizaciones, aunque con una ligera mejoría con menores tasas de rescate con β2 agonistas, a cambio de recibir un número muy alto de ciclos de GCI a muy altas dosis durante una media de 10 meses.

3. Valores y preferencias de pacientes y/o sus cuidadores: Incertidumbre o variabilidad importantes en la opinión sobre los desenlaces.

Del estudio realizado para conocer las posibles diferencias en la valoración de la importancia de los desenlaces de interés por las madres y padres de niños con asma y los profesionales sanitarios, se obtiene que la gradación de la importancia de las variables de resultado de los clínicos no difería sustancialmente respecto a la gradación de los familiares de pacientes.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Con alta incertidumbre: se espera que los pacientes den una importancia alta a una menor dosis acumulada de glucocorticoides administrados, por su mayor riesgo acumulado de sufrir los efectos secundarios.

4. Costes y uso de recursos: Los costes están en el límite en relación a los beneficios.

No se dispone de datos sobre coste-efectividad, no obstante el tratamiento durante las crisis, aunque de corta duración, per se supone un mayor coste que el no tratamiento, aunque evita intervenciones de rescate (GC orales y β2 agonistas) debidas a infecciones respiratorias.

La administración del tratamiento intermitente a las dosis del estudio requiere de nebulizadores no disponibles en nuestro medio. La implementación de las mismas supondría una inversión importante debido a su alto coste.

Por lo tanto, la evidencia de baja calidad, por ser indirecta e imprecisa muestra que con la utilización de altas dosis de GCI durante los catarros existe un beneficio en el ahorro de utilización de glucocorticoides orales, con un menor número de pacientes que requirieron más de un curso del tratamiento por infección respiratoria en el grupo de tratamiento intermitente, y un menor número de rescates con agonistas β2 por infecciones respiratorias, a cambio de recibir un número muy alto de ciclos de GCI a muy altas dosis durante una media de 10 meses. No se observan diferencias relevantes en la frecuencia de exacerbaciones ni en la calidad de vida de los familiares y se observó que los pacientes del grupo tratamiento crecieron algo menos. Se desconocen las posibles preferencias de los pacientes aunque se considera que la mayoría daría una importancia alta a una menor dosis acumulada de glucocorticoides administrados, por su mayor riesgo acumulado de sufrir los efectos secundarios. No se dispone de datos sobre coste-efectividad, no obstante el tratamiento durante las crisis per se supone un menor coste.

Inconveniente: Las dosis de glucocorticoides utilizada en los estudios (fluticasona 750 mcg dos veces al día y budesonida 1mg dos veces al día) representan un tratamiento de altas dosis fuera de indicación actual (Indicación en preescolares: 100 mcg dos veces al día) (Ver Ficha técnica).

Recomendaciones

Fuerte	Se recomienda no utilizar dosis altas de glucocorticoides inhalados de forma intermitente para prevenir las exacerbaciones durante las infecciones respiratorias de vías altas en preescolares con episodios de sibilancias recurrentes.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta GPC y su vigencia no ha sido revisada.

En niños con asma leve persistente, ¿cuál es la eficacia del tratamiento con glucocorticoides inhalados utilizados de forma intermitente (durante las infecciones virales o de forma estacional) en comparación con el tratamiento continuo?

Las infecciones virales del tracto respiratorio superior (URI o resfriados) son una importante, y probablemente la más común de las causas del aumento de síntomas pulmonares en niños y adultos con asma persistente leve (126-132).

A pesar de que numerosas guías de práctica clínica recomiendan el tratamiento diario con GCI para el tratamiento de asma leve persistente de pacientes infantiles, muchos pacientes y sus familiares no siguen estas recomendaciones. En su lugar, muchos utilizan terapia de control y broncodilatadora en periodos cortos e intermitentemente durante los episodios sintomáticos. Este tratamiento intermitente podría representar dos ventajas adicionales en niños con asma persistente: la mejora del cumplimiento terapéutico y la disminución de efectos adversos por la posible utilización de menores dosis de glucocorticoides.

En nuestro contexto existe, además, una tendencia de tratar a los niños de forma estacional, tratándolos en periodos de más riesgo con una proporción importante de reagudizaciones, desde el final del verano hasta el comienzo del invierno.

En esta pregunta pretendemos evaluar la posibilidad de tratar de forma intermitente el asma persistente y, por tanto, comparar el tratamiento intermitente con GCI frente al tratamiento continuo (que es lo que recomiendan las GPC en este escalón).

Resumen de la evidencia

Calidad baja	Estudios en población preescolar (133, 134) y escolares (135, 136) hasta los 18 años no mostraron diferencias significativas en el número de pacientes con una o más exacerbaciones que requerían GC orales de rescate, número de pacientes hospitalizados, pacientes con efectos adversos graves ni número de abandonos del tratamiento debidos a un mal control asmático o exacerbaciones. Con el tratamiento intermitente se sugieren peores tasas de control asmático y mejores resultados en el crecimiento de los niños.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

De la Evidencia a la recomendación

Los aspectos que han determinado la fuerza y la dirección de esta recomendación han sido los siguientes:

1. La calidad global de la evidencia es baja.

La evidencia es considerada de baja calidad debido a limitaciones de evidencia indirecta donde se incluyen pacientes con diferentes perfiles de riesgo, diferentes tratamientos de intervención y en uno de los estudios se utilizan dosis mucho mayores a las autorizadas para la utilización en población pediátrica. En general, los estudios son de pequeño tamaño y, en muchos casos, con bajo número de eventos que hacen que los resultados sean imprecisos.

2. El balance entre beneficios y riesgos: Los beneficios superan ligeramente los riesgos/ inconvenientes.

No hay diferencias en el número de pacientes con exacerbaciones que requerían GC orales de rescate, en las hospitalizaciones, efectos adversos graves, abandonos de tratamiento por mal control asmático y uso de β2 agonistas de rescate. La proporción de días con control asmático fue ligeramente inferior en el grupo de tratamiento intermitente y el crecimiento a un año fue ligeramente superior en este grupo.

3. Valores y preferencias de pacientes y/o sus cuidadores: Incertidumbre o variabilidad importantes en la opinión sobre los desenlaces.

La gradación de la importancia de las variables de resultado de los clínicos no difería sustancialmente respecto a la gradación de los familiares de pacientes. (Ejercicio Grade: clínicos vs. Pacientes).

Se cree que la mayoría de los pacientes puedan preferir un tratamiento menos intensivo por su mayor comodidad y potencialidad de adherencia y con menores eventos adversos, como la disminución del crecimiento. Sin embargo, se considera que algunos de ellos se posicionarían a favor del tratamiento continuo por sus mejores resultados sobre una mayor proporción de días con control asmático.

4. Costes y uso de recursos: Los costes están en el límite en relación a los beneficios.

No se dispone de datos sobre coste-efectividad, no obstante el tratamiento durante las crisis, per se supone un menor coste que el tratamiento diario, aunque podría aumentar intervenciones de rescate (GC orales y β2 agonistas) debidas a un mal control asmático

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Por lo tanto, la evidencia de baja calidad, por ser indirecta, e imprecisa en muchos casos, muestra que con la utilización de GCI de forma intermitente no difiere demasiado de la utilización del tratamiento diario, se sugieren peores tasas de control asmático y mejores resultados en el crecimiento de los niños. Se desconocen las posibles preferencias de los pacientes, aunque se cree que la mayoría de los pacientes preferiría un tratamiento menos intensivo por su mayor comodidad y potencialidad de adherencia y con menores eventos adversos, como la disminución del crecimiento. Sin embargo, se considera que algunos se posicionarían a favor del tratamiento continuo por sus mejores resultados sobre una mayor proporción de días con control asmático. Tampoco se dispone de datos sobre coste-efectividad, no obstante se cree que el tratamiento intermitente per se supondría un menor coste. Aun así, debido a la baja calidad de la evidencia, por ahora hasta que se acumule evidencia de mayor calidad se sugiere seguir manteniendo las pautas diarias de tratamiento en niños en los que el tratamiento esté indicado.

Recomendaciones

Débil	Se sugiere la utilización de tratamiento continuado con glucocorticoide inhalado frente al tratamiento intermitente en niños en los que el tratamiento está indicado.
	Con la evidencia disponible no se puede hacer una recomendación a favor ni en contra del uso del tratamiento intermitente en niños con asma estacional sin reagudizaciones graves y asintomáticos entre crisis.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5.5. Estrategia para descender el escalón de tratamiento en niños con asma

Preguntas a responder:

- En niños con asma y tratamiento farmacológico, ¿cuándo se recomienda bajar de escalón y con qué estrategia?

Existe amplia literatura sobre la efectividad de distintos fármacos para subir de escalón de tratamiento en el asma no controlado y también ensayos que valoran el efecto ahorrador de glucocorticoide a través de la introducción de otros fármacos (beta-agonistas de Larga Duración (LABA), antileucotrienos). Sin embargo, los ensayos clínicos que valoran cómo bajar de escalón cuando el asma está bien controlado son muy escasos, más aun los realizados entre la población infantil.

En la Guía de Práctica Clínica sobre Asma de Osakidetza/Servicio Vasco de Salud (31) se recomienda en pacientes con asma estable tratados con dosis moderadas-altas de GCI una reducción gradual del tratamiento para mantener un control adecuado con la mínima medicación efectiva, con un seguimiento de control trimestral. Dichas recomendaciones se fundamentan principalmente en un ECA (137) de alta calidad que evalúa la efectividad de la estrategia de disminución del 50% del GCI y en otros tres ECA (37, 138, 139) de menor calidad, alguno realizado en adultos, en la que se evidencia que el cese del tratamiento con GCI frecuentemente se asocia al empeoramiento del control del asma.

Resumen de la evidencia

	Descenso de escalón desde el segundo escalón
Calidad muy baja	En niños con asma leve persistente bien controlado con GCI: El mantenimiento del tratamiento diario muestra mayores beneficios (menor frecuencia de exacerbaciones y fallos del tratamiento) que la administración de GCI solo como rescate, aun así, ésta última opción sugiere mayores beneficios que el tratamiento único con rescate con SABA y sin GCI. Con el mantenimiento del tratamiento diario también se observa una mayor utilización diaria de GCI y un menor crecimiento poco relevante (136).

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Descenso de escalón desde el tercer escalón	
Calidad baja	En los casos más severos de asma que precisaban terapia combinada de GCI + LABA, el régimen de discontinuación de LABA aumentó el deterioro del asma, con peores resultados de calidad de vida, control del asmático y un mayor riesgo de falta de eficacia y menor número de días libres de síntomas. La utilización de GC sistémicos y la existencia de algún efecto adverso grave fueron similares (140).

De la Evidencia a la recomendación

Los aspectos que han determinado la fuerza y la dirección de esta recomendación han sido los siguientes:

1. La calidad global de la evidencia es la siguiente para cada una de las comparaciones:

- C1: GCI diario + rescate: placebo + SABA vs. Placebo diario + rescate con placebo + SABA, muy baja
- C2: Placebo diario + rescate: GCI + SABA vs. Placebo diario + rescate con placebo + SABA, muy baja
- C3: tratamiento con GCI y discontinuación del LABA vs. Tratamiento con GCI+ LABA, baja

La evidencia disponible para comparación es la siguiente:

- C1: Riesgo de insuficiente potencia estadística para las comparaciones realizadas, poco número de eventos en grupos de tratamiento de pequeño tamaño. Comparación indirecta, para nuestro interés, frente a grupo control.
- C2: Riesgo de insuficiente potencia estadística para las comparaciones realizadas, poco número de eventos en grupos de tratamiento de pequeño tamaño. Comparación indirecta, para nuestro interés, frente a grupo control.
- C3: Estudios de duración limitada realizado en adultos y a dosis altas, no admisibles en niños. Dudas sobre la adecuación de los criterios clínicos de selección de participantes.

2. El balance entre beneficios y riesgos:

Para C1 y C2 los beneficios superan ligeramente los riesgos/ inconvenientes.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Para C3 Los riesgos/ inconvenientes superan ligeramente los beneficios.

La evidencia disponible para comparación es la siguiente:

- C1: En comparación con el grupo placebo, el riesgo para las exacerbaciones del asma (HR), la frecuencia de fallos y el crecimiento fueron menores. El uso de GCI diario fue el doble y no hubo diferencias en los días libres de síntomas.
- C2: En comparación con el grupo placebo, el riesgo para las exacerbaciones del asma (HR) fue menor, pero no alcanzó significación. La frecuencia de fallos de tratamiento fue menor y no hubo diferencias en la utilización diaria de GCI ni en el crecimiento.
- C3: El régimen de discontinuación de LABA aumentó el deterioro del asma en adultos, con peores resultados en la puntuación del cuestionario de calidad de vida, y en el cuestionario de control del asma, además de un mayor riesgo de retirada del estudio debido a la falta de eficacia o pérdida de control del asma y un menor número de días libres de síntomas.

3. Valores y preferencias de pacientes y/o sus cuidadores: Incertidumbre o variabilidad importantes en la opinión sobre los desenlaces.

Del estudio realizado para conocer las posibles diferencias en la valoración de la importancia de los desenlaces de interés por las madres y padres de niños con asma y los profesionales sanitarios, se obtiene que la gradación de la importancia de las variables de resultado de los clínicos no difería sustancialmente respecto a la gradación de los familiares de pacientes. (Existe incertidumbre sobre las preferencias de los pacientes en relación a tratamientos con dosis más bajas a cambio de posible incremento de exacerbaciones, así como en relación a la variabilidad de preferencias en nuestro contexto.

4. Costes y uso de recursos: Los costes están en el límite en relación a los beneficios.

La disminución de escalón de tratamiento puede incluir una reducción en los costos de medicamentos mediante el uso de agentes menos costosos y una simplificación de los regímenes de tratamiento, tales como la dosificación medicación una vez al día

Por lo tanto, en niños con asma leve persistente bien controlado con GCI. El mantenimiento del tratamiento diario muestra mayores beneficios que la administración de GCI solo como rescate, aun así, ésta última opción sugiere mayores beneficios que el tratamiento único con rescate con SABA y sin GCI. Las estimaciones de baja calidad, de estudios pequeños de una duración menor a la establecida en las recomendaciones, justifican la nece-

Han transcurrido más de 3 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

sidad de nuevos estudios que comparen directamente estrategias diferentes propuestas para el descenso en la terapia del asma moderado a severo.

En niños con asma moderada-severa persistente bien controlada con GC+ LABA: los estudios incluyen poblaciones de pacientes adultos con tratamientos a altas dosis no utilizados en niños, por lo que los resultados no son aplicables en la población de nuestro interés.

Recomendaciones

√	Descenso de escalón desde el segundo escalón: No hay suficiente evidencia para recomendar una estrategia específica para discontinuar el tratamiento con glucocorticoide inhalado en escolares con asma leve persistente bajo control. Se sugiere como posible estrategia de descenso de escalón de tratamiento en escolares con asma leve persistente bajo control la interrupción del tratamiento diario de mantenimiento con glucocorticoide inhalado y la sustitución de éste por glucocorticoide inhalado a demanda, es decir, utilizado solo durante las crisis junto a los agonistas β2.
Débil	Descenso de escalón desde el tercer escalón: En escolares con asma moderada-severa persistente bien controlada con glucocorticoide inhalado y LABA no existe evidencia sobre cómo disminuir de escalón terapéutico. En base a resultados observados en población adulta, se sugiere reducir la dosis de glucocorticoide inhalado como primer paso en la disminución de escalón terapéutico y no la retirada del LABA.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5.6. Tratamiento de elección como terapia añadida en niños con asma

Preguntas a responder:

- ¿Cuál es el tratamiento de elección como terapia añadida en niños asmáticos?

En la Guía de Práctica Clínica sobre Asma de Osakidetza/Servicio Vasco de Salud de 2005 (31) se recomienda que en niños con asma mal controlada con dosis bajas o medias de GCI, antes de doblar la dosis de GCI se añada un β2 agonista de acción prolongada (LABA). En el caso de niños menores de cuatro años, al no estar aprobado el uso de LABA a esta edad, se indica que se puede considerar el uso de antileucotrienos (AL), a pesar de que no haya estudios sobre su eficacia como terapia añadida.

Resumen de la evidencia

Calidad muy baja	La evidencia indica la no inferioridad de los LABA como terapia añadida frente al uso de dosis altas de GCI en cuanto a la mejora del PEF diurno, pero no así en cuanto a la disminución de exacerbaciones (141-143).
Calidad muy baja	El riesgo de exacerbaciones es mayor con el tratamiento con antileucotrienos, en FEV_1 no hay diferencias y los resultados para PEF son inconsistentes (144, 145).
	Sólo hay un estudio que compara la utilización de los LABA versus antileucotrienos como terapia añadida, pero los datos que presentan no permiten valorar los resultados del estudio de forma binaria (146).

De la Evidencia a la recomendación

Los aspectos que han determinado la fuerza y la dirección de esta recomendación han sido los siguientes:

1. La calidad global de la evidencia es la siguiente para cada una de las comparaciones:

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

- C-1: LABA + GCI a dosis bajas-medias vs. Doblar dosis GCI, muy baja
- C-2: AL + GCI a dosis bajas-medias vs. Doblar dosis GCI, muy baja
- C-3: LABA + GCI vs. AL + GCI, muy baja

La evidencia disponible para comparación es la siguiente:

- C1: Existe evidencia sobre la no inferioridad de los LABA como terapia añadida versus dosis altas de GCI (mejora el PEF diurno), pero parece que no las exacerbaciones, aunque la evidencia es muy baja.
- C2: Parece que el riesgo de exacerbaciones es mayor con los AL, aunque la calidad es muy baja, en FEV_1 no hay diferencias y para PEF hay inconsistencia.
- C3: Sólo hay un estudio que no permite valorar los resultados de forma binaria.

2. El balance entre beneficios y riesgos: Tanto para la C1 como para la C2, los riesgos/ inconvenientes superan ligeramente los beneficios. La C3 no se puede valorar.

La evidencia disponible para comparación es la siguiente:

- C1: Dos de los tres estudios utilizaron el PEF como variable principal, pero en exacerbaciones puede que con LABA el riesgo sea mayor, y parece que no hay diferencias en el crecimiento frente a dosis más altas de GCI (evidencia de muy baja calidad).
- C2: No hay diferencias en el FEV_1, contradicción en el PEF pero puede haber más riesgo de exacerbaciones con los que son tratados con AL.
- C3 No se puede valorar.

3. Valores y preferencias de pacientes y/o sus cuidadores: Probable incertidumbre y variabilidad en la opinión sobre los desenlaces.

De los datos del estudio cualitativo realizado en nuestro contexto, se extrajo la dificultad de utilizar los inhaladores/nebulizadores en niños preescolares, y que disponer de un tratamiento administrado vía oral sería más sencillo. También está la preocupación por el crecimiento. Sin embargo, no está tan clara la elección si la eficacia no fuera similar.

4. Costes y uso de recursos: Los costes son altos en relación a los beneficios.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

El coste de doblar la dosis de glucocorticoides frente a utilizar LABA + GCI sería menor. Además está la incertidumbre sobre la seguridad de los LABA.

Por lo tanto, la evidencia que existe sobre la eficacia de los LABA y los AL como terapia añadida frente a doblar la dosis de glucocorticoides inhalados es de muy baja calidad y no apoya su utilización. Por otra parte, parece que no hay diferencias en el crecimiento al doblar la dosis de glucocorticoides frente a la utilización de los LABA como terapia añadida.

Asimismo, según ficha técnica, los LABA se pueden utilizar en pacientes pediátricos que sean mayores de cuatro años.

En cuanto al estudio cualitativo realizado para esta guía, se extrajo la dificultad de utilizar los inhaladores/nebulizadores en preescolares y que disponer de un tratamiento oral sería más sencillo, aunque la elección no era tan clara si la eficacia no fuera similar.

Por último, el coste de doblar la dosis de glucocorticoides frente a utilizar LABA y GCI sería menor.

Recomendaciones

Débil	En escolares menores de 12 años con asma no controlada con dosis bajas o medias de glucocorticoide inhalado se sugiere doblar la dosis de glucocorticoide frente a la adición de LABA mientras continúe la incertidumbre sobre la seguridad de añadir formoterol o salmeterol.
Débil	Se sugiere la adición de LABA si persiste el mal control en los escolares menores de 12 años a los que se haya doblado previamente la dosis de glucocorticoide inhalado.
	No hay suficiente evidencia sobre la efectividad de añadir montelukast como terapia añadida en escolares menores de 12 años con asma no controlada con dosis bajas o medias de glucocorticoide inhalado.
Fuerte	En niños menores de cuatro años de edad no controlados con dosis bajas o medias de glucocorticoide inhalado se recomienda doblar la dosis de glucocorticoide.
√	Se sugiere añadir antileucotrienos al tratamiento si persiste el mal control en los niños menores de cuatro años a los que se haya doblado previamente la dosis de glucocorticoide.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

5.7. Terapia SMART en niños con asma

Preguntas a responder:

- ¿Cuál es la eficacia de la terapia SMART en niños asmáticos?

La terapia de asociación de budesonida y formoterol como tratamiento de mantenimiento y rescate se conoce como la terapia SMART (*Single manteinance and reliever therapy*) o SiT (*Single inhaler Therapy*) de asma.

Con relación a su utilización en niños asmáticos, cabe mencionar que en nuestro medio, según la ficha técnica, formoterol no está recomendado en niños menores de seis años y salmeterol tampoco está recomendado en menores de cuatro años. La combinación de un glucocorticoide inhalado más un agonista β2 adrenérgico de acción larga están indicados en la terapia de mantenimiento del asma cuando no hay un control adecuado con escalones de tratamiento previos.

En la guía de asma del 2005 (31) se recoge un ensayo clínico doble ciego (147) que comparó durante un año, en 2760 niños y adultos (4-80 años) con asma leve a moderada, la efectividad de la asociación budesonida/formoterol (80/4,5) como tratamiento de mantenimiento y rescate (SMART-*Single maintenance and reliever therapy*) frente al tratamiento con iguales dosis de asociación de budesonida/formoterol de mantenimiento más un SABA de rescate y frente al tratamiento con GCI a dosis moderadas y SABA. El estudio mostró resultados favorables al tratamiento SMART, con un menor riesgo de sufrir exacerbaciones graves que en los otros tratamientos, y sin una sobreutilización de la asociación farmacológica como rescate. En la guía no se realiza recomendaciones de la utilización de la terapia en niños, ya que cuando se publicó aún no estaban disponibles los resultados del subgrupo de los niños.

La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), en la ficha técnica de Symbicort Turbuhaler -budesonida 80 microgramos/ formoterol 4,5 microgramos en polvo para inhalación- refleja la recomendación de no utilización en niños menores de seis años de la asociación como terapia de mantenimiento y rescate (SMART).

A pesar de estas indicaciones existentes en la ficha técnica y dado el valor que podría tener este tipo de tratamiento por su mayor simplicidad en el manejo del asma mal controlado en niños, pretendemos identificar si ha habido nueva evidencia sobre la utilización de la terapia SMART en población infantil.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Resumen de la evidencia

Calidad baja	La evidencia procedente del único estudio que incluía 224 niñas y niños asmáticos de entre cuatro a 11 años no controlados con GCI (budesonida 200-500 µg/día) mostró una disminución significativa, consistente en todas las edades, de exacerbaciones que necesitaban aumento de dosis de GCI y/o tratamientos adicionales en niños tratados con la terapia SMART frente a los tratados con dosis incrementadas de budesonida. Además, consumieron una media diaria menor de GCI u orales en el último año, aunque la proporción de GC orales consumidos es desconocida. No hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en relación a hospitalizaciones, efectos adversos graves fatales y no fatales. Los niños tratados con la terapia SMART mostraron un crecimiento de un centímetro de media mayor que los tratados con dosis más altas de budesonida (148)

De la Evidencia a la recomendación

Los aspectos que han determinado la fuerza y la dirección de esta recomendación han sido los siguientes:

1. La calidad global de la evidencia es baja.

Baja calidad debido al pequeño tamaño de la subpoblación de niños, resultados imprecisos por pocos o ningún evento, en alguno de los casos un solo estudio financiado por la industria.

2. El balance entre beneficios y riesgos: los beneficios y riesgos/ inconvenientes están equilibrados

El balance beneficio/riesgo final se muestra incierta, a pesar de sugerirse resultados de eficacia favorables a la terapia SMART; ya que no se tiene suficiente certidumbre de los resultados de sus riesgos.

En el grupo de niños con tratamiento SMART no hubo hospitalizaciones (solo hubo una en el otro grupo), los autores no han aportado datos sobre la proporción de la utilización de GC orales para las exacerbaciones. No hubo diferencias significativas frente a efectos adversos graves fatales y no fatales. Los tratados con SMART tuvieron un mayor crecimiento que los tratados con dosis más altas de budesonida.

3. Valores y preferencias de pacientes y/o sus cuidadores: Incertidumbre o variabilidad importantes en la opinión sobre los desenlaces.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

La gradación de la importancia de las variables de resultado de los clínicos no difería sustancialmente respecto a la gradación de los familiares de pacientes. (Ejercicio Grade: clínicos vs. Pacientes)

De los datos del estudio cualitativo realizado en nuestro contexto con madres de niños con asma, se señaló como respuesta unánime la preferencia por la utilización de un único inhalador frente a varios, por su comodidad y ventajas para una correcta adherencia, también denotan razones de ahorro económico que justifican sus preferencias.

Se considera que las preferencias de los pacientes iría a favor de la terapia SMART.

4. Costes y uso de recursos: los costes están en el límite en relación a los beneficios. Estudios económicos identificados muestran que los costes totales de utilización de budesonida y formoterol como terapia de mantenimiento y rescate fueron menores que con inhaladores separados que contienen budesonida y formoterol. La dosificaciones flexibles se asocian a costes de tratamiento inferiores, reduciendo costes directos e indirectos en comparación con dosificaciones fijas, tanto de la terapia SMART como en la terapia combinada (149, 150).

No se dispone de datos sobre coste-efectividad, no obstante, el tratamiento durante las crisis, per se supone un menor coste que el tratamiento diario, aunque podría aumentar intervenciones de rescate (GC orales y agonistas β2) debidas a un mal control asmático.

Por lo tanto, en población infantil se considera que la terapia SMART muestra un balance beneficio/riesgo final incierto. A pesar de sugerir resultados favorables (como mayor crecimiento con SMART), las estimaciones son de baja calidad (solo se dispone de un ECA con pequeño tamaño muestral, financiado por la industria y con resultados imprecisos por pocos o ningún evento en alguno de los casos), y su eficacia en la disminución de exacerbaciones que requiere GC orales, hospitalizaciones o efectos adversos serios es incierta. Se considera que las preferencias de los pacientes irían a favor de la terapia SMART y que los costes de utilización de un único inhalador disminuirían respecto a la utilización de los otros regímenes que requieren de varios inhaladores. Los resultados de estudios realizados en adultos muestran algunos beneficios de la terapia SMART, aunque no se consideran generalizables a población infantil.

Recomendaciones

Fuerte	Se recomienda no utilizar la terapia SMART en el tratamiento de niños asmáticos menores de 12 años.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

6. Intervenciones educativas

Preguntas a responder:

- ¿Cuál es el mejor plan de acción escrito para niños con asma: el plan basado en síntomas o el plan basado en la medición de pico flujo?
- ¿Cuál es el papel de los centros educativos en la educación y control de los niños con asma?
- ¿Es eficaz la tutoría entre iguales en adolescentes con asma para mejorar el control de la enfermedad?
- ¿Es eficaz la intervención educativa en niños con alto riesgo de visita a urgencias o ingreso hospitalario?

La educación terapéutica es un componente esencial para el manejo de las enfermedades crónicas como el asma, ya que puede ayudar al paciente y a la familia y/o cuidadores a conocer su enfermedad y a saber por qué, cómo y cuándo debe utilizar el tratamiento correspondiente.

Recientemente se ha publicado en la literatura una revisión de revisiones (*umbrella review*) que identifica las intervenciones en salud pública que pueden mejorar el manejo y control del asma (151). En esta revisión se incluyeron 42 revisiones sistemáticas que fueron clasificadas en las siguientes categorías: a) educación o automanejo en asma (19 revisiones), b) reducción de factores interiores desencadenantes (9 revisiones), c) intervenciones para mejorar la provisión de la asistencia sanitaria (9 revisiones) y d) otro tipo de intervenciones relacionadas con la salud pública y asma (5 revisiones).

Educación y automanejo

Se identificaron 19 revisiones que valoran algunos o varios de los siguientes aspectos: educación general sobre asma, educación para el automanejo (o instrucciones individuales para saber cómo modificar el tratamiento cuando se dan los síntomas), auto-monitorización (vías para comprobar que el asma está bajo control) y/o planes de acción escritos.

Cinco de las 19 revisiones analizan el papel de la educación para el automanejo del asma, aunque solo tres incluyen niños con asma. La primera revisión no encontraba beneficio con el automanejo (152), pero una

Han transcurrido más de 4 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

revisión Cochrane posterior sí reporta beneficio en la función pulmonar, los síntomas, el absentismo escolar y las visitas a urgencias (153). La tercera y última revisión encuentra mejoras en el número de hospitalizaciones y visitas a urgencias (154).

También se identificaron dos revisiones, clasificadas en la categoría de intervenciones para mejorar la provisión de la asistencia sanitaria (155, 156), que también valoran la automonitorización y la educación sobre asma, señalando mejoras en los síntomas y absentismo escolar en niños (155) y en la función pulmonar en niños y adultos (156).

En general, las revisiones incluidas combinan estudios que representan un proceso continuo desde la educación general de asma a la automonitorización y al automanejo. Dos de estas revisiones tratan sobre la educación del asma tras visitar urgencias, encontrando una reducción en el número de hospitalizaciones y visitas posteriores a urgencias en niños (157) y una reducción del número de hospitalizaciones en adultos (158).

Se ha encontrado una única revisión que valora la eficacia de las intervenciones educativas que se limitan a dar información sobre el asma, sus causas y su tratamiento (159) que incluye 12 estudios. De éstos sólo dos indican una mejora en los síntomas y otro estudio señala un ahorro de costes y una disminución del número de visitas a urgencias.

Educación en los centros educativos

Puede que la consulta de atención primaria sea el lugar más adecuado y en el que recae la mayor responsabilidad en la educación del niño asmático, pero no es el único. Se han encontrado revisiones que indican que las intervenciones educativas en los colegios y la utilización de los ordenadores en el proceso de la educación mejoran el conocimiento, la autoeficacia y los síntomas, aunque no los resultados clínicos (160, 161).

Los alumnos que presentan enfermedades crónicas, como el asma, pueden presentar síntomas durante el horario escolar y necesitar, por tanto, de asistencia adecuada. Puesto que en nuestro país la mayoría de centros educativos no dispone en plantilla de profesionales sanitarios, es lógico pensar que habrán de ser los profesores los encargados de asistir y atender al alumno enfermo. Estas decisiones pueden verse dificultadas por la falta de normativa o planes de actuación adecuados, por una escasa información sobre la enfermedad o por la falta de accesibilidad a los recursos necesarios. Por tanto, los centros escolares tienen que disponer de recursos materiales y organizativos, además de personal con formación

Han transcurrido más de 3 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

adecuada, para satisfacer las necesidades específicas de los niños que presentan la enfermedad (18).

En A Coruña surgió la iniciativa de realizar un estudio (18) para analizar los conocimientos, las actitudes y las creencias de los docentes, la transmisión de información entre familias y profesores, así como la disponibilidad de recursos organizativos y materiales en relación al cuidado de los niños con asma en los centros escolares. Entre marzo de 2009 y junio de 2010 se desarrolló en nueve comunidades españolas un estudio descriptivo de prevalencia en el medio escolar, a través de un cuestionario autocumplimentado dirigido a profesores del segundo ciclo de educación infantil, primaria y secundaria obligatoria (estudio sobre el asma en los centros escolares españoles (EACEE)). Los resultados obtenidos confirman que el nivel de conocimiento de los profesores sobre asma es bajo y que existe una muy deficiente comunicación entre las familias y los profesores, así como una notable falta de recursos organizativos y materiales para el cuidado de estos niños en los centros escolares (18).

Planes de acción

En cuanto a la utilización de planes de acción escritos, se han encontrado siete revisiones, en tres de las cuales se compara la efectividad de utilizar un plan de acción escrito frente a no utilizarlo. La primera revisión (162) señala algunos resultados positivos de los planes de acción escritos en niños, aunque se basa en un sólo estudio. Las otras dos (en adultos) (163, 164) identifican pocos estudios y no encuentran beneficios.

En cuanto al tipo de plan de acción utilizado, se han encontrado cinco revisiones (162-166) que comparan la utilización de planes de acción basados en síntomas frente a planes basados en pico flujo, encontrando resultados similares, aunque también se señala que los niños prefieren planes de acción basados en síntomas. Otra revisión (167) encontró que los planes que especifican cuándo y cómo se debe modificar el tratamiento se asocian con una mejora de la función pulmonar, la reducción de hospitalizaciones y visitas a urgencias y el aumento del número de días sin asma.

Para concluir, los autores (151) afirman que la evidencia más fuerte es a favor de la educación en el automanejo en niños (152-154). No obstante, la educación en el automanejo (SME) puede ser muy variable en cuanto a sus componentes (si bien la mayoría incluyen medidas preventivas de evitación de alérgenos y planes de acción para las crisis), los métodos (educación individual, grupal, juegos, etc.), el contexto de la intervención y el perfil del educador o la duración e intensidad de los programas educativos, entre otros.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y actualmente no ha sido revisada.

Los autores señalan también que la evidencia acerca de la efectividad de programas concretos, como el WAAP (*Written Asthma Action Plan*) de la NAEPP, es insuficiente, puesto que hay pocos estudios y éstos son de baja calidad.

En la Guía de Práctica Clínica sobre Asma de Osakidetza/Servicio Vasco de Salud de 2005 (31) se recomendaba ofrecer a los niños y adolescentes un programa educativo que incluya un plan de acción escrito, automonitorización y examen médico regular. También se señalaba que en niños podía ser preferible utilizar planes de acción basados en la medición de síntomas o síntomas y pico flujo, que constaran de dos a cuatro niveles y que incluyeran recomendaciones para el tratamiento de las exacerbaciones. También se incidía en que se debía priorizar a aquellos pacientes con mal control de asma, asma más grave o aquellos que han sufrido ingresos hospitalarios.

En esta guía no se valoró la eficacia de la telemonitorización ni el papel del adolescente como paciente activo para la mejora del control de adolescentes con asma.

Lo que dicen las Guías de Práctica Clínica base

La guía SIGN (168) recomienda que se debería ofrecer una educación de automanejo enfocada a las necesidades individuales del paciente y que debería reforzarse con un plan de acción personalizado, puesto que en pacientes con asma severa se ha encontrado una reducción en el número de hospitalizaciones y visitas a urgencias (evidencia buena para pacientes de atención especializada con enfermedad moderada-severa y para los que han tenido exacerbaciones recientes). También se señala que los pacientes deberían recibir planes de acción personalizados por parte de los médicos que tienen experiencia en el manejo del asma.

Por otro lado, se describe el contenido que debería incluir un programa de educación/discusión.

La guía GEMA (169) recomienda que los pacientes con asma deben seguir un programa de educación formal, señalando las actividades que el médico debe realizar en cada visita médica.

Ninguna de las guías especifica si es mejor utilizar un plan basado en síntomas o en medición del pico flujo.

En cuanto al papel de los centros educativos en la educación y el control de niños con asma, la guía SIGN indica que para adolescentes con asma, los *school based clinics* pueden mejorar el cumplimiento de las revisiones, aunque la integración de éstos con la atención primaria es esencial. También se

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

señala que en el caso de adolescentes con asma deberían considerarse las «tutorías entre iguales».

Por último, en relación a las intervenciones educativas en niños con alto riesgo de visita a urgencias, la guía SIGN indica que la evidencia es particularmente buena para pacientes de atención especializada con enfermedad moderada-severa y para los que han tenido exacerbaciones recientes.

¿Cuál es el mejor plan de acción escrito para niños con asma: el plan basado en síntomas o el plan basado en la medición de pico flujo?

Resumen de la evidencia

Calidad baja	Los niños con planes de acción basados en síntomas realizan un menor número de visitas a urgencias que los niños con planes de acción basados en la medición de pico flujo, aunque para el resto de desenlaces no se han encontrado diferencias significativas (166).

De la Evidencia a la recomendación

Los aspectos que han determinado la fuerza y la dirección de esta recomendación han sido los siguientes:

1. La calidad global de la evidencia es baja.

Los niños con planes de acción basados en síntomas tienen menos visitas a urgencias, aunque en el resto de variables no hay diferencias estadísticamente significativas.

2. El balance entre beneficios y riesgos: Los beneficios superan ligeramente los riesgos/ inconvenientes.

El plan basado en síntomas tiene mejores resultados en salud, es más simple, lo que puede facilitar la adherencia, y es más barato.

3. Valores y preferencias de pacientes y/o sus cuidadores: Probable incertidumbre y variabilidad en la opinión sobre los desenlaces.

En el grupo focal realizado, no se pudo obtener información al respecto.

4. Costes y uso de recursos: Los costes son bajos en relación a los beneficios.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

El plan de acción basado en la medición del pico flujo requiere de un medidor para poder realizar las mediciones.

Por lo tanto, además de la preferencia en niños asmáticos de la utilización de los planes basados en síntomas, estos, resultan más baratos y más fáciles de realizar.

Recomendaciones

Fuerte	En niños y adolescentes se recomienda utilizar los planes de acción escritos basados en síntomas con respecto a los basados en la variación del pico flujo.

¿Cuál es el papel de los centros educativos en la educación y control de los niños con asma?

Resumen de la evidencia

Calidad baja	Las intervenciones en los centros educativos mejoran el conocimiento y habilidades de los niños con asma. Sin embargo, los resultados en salud no son concluyentes (161).

De la Evidencia a la recomendación

Los aspectos que han determinado la fuerza y la dirección de esta recomendación han sido los siguientes:

1. La calidad global de la evidencia es baja.

Las intervenciones en los centros educativos mejoran el conocimiento y habilidades de los niños con asma pero los resultados en salud no son concluyentes.

2. El balance entre beneficios y riesgos: Los beneficios superan ligeramente los riesgos/ inconvenientes.

Las intervenciones en los centros educativos mejoran el conocimiento y habilidades de los niños con asma, aunque la heterogeneidad de los estudios no permita deducir cuál es el tipo de intervención más eficaz, sobre todo en cuanto a los resultados en salud.

3. Valores y preferencias de pacientes y/o sus cuidadores: Poca incertidumbre y opiniones similares sobre los desenlaces.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

De los datos del estudio cualitativo realizado en nuestro contexto se extrajo la importancia de la educación y los problemas con los que las madres/padres se encontraban en los centros educativos, sobre todo en aquellos niños con asma más grave.

4. Costes y uso de recursos: Los costes son altos en relación a los beneficios.

Los costes van a depender en gran medida de la intervención que se realice. De todas formas intervenciones sencillas (empezar formando a profesores) con los recursos que ya existen en nuestro contexto (existe un programa de salud escolar que se cubre con enfermeras de AP) no supondrían costes elevados e incidirían en una mejora de la atención del niño asmático.

Por lo tanto, hay estudios que demuestran que las intervenciones en los colegios, mejoran el conocimiento y las habilidades de los niños con asma. Además, hay que tener en cuenta que el centro educativo es el lugar en el que los niños pasan la mayor parte del día, que en nuestro contexto los colegios no cuentan con personal sanitario y que, por consiguiente, son los profesores los responsables de atender al alumno. Estos hechos confirman la necesidad de que los colegios cuenten con personal formado adecuadamente para poder atender al niño asmático en situaciones específicas.

Recomendaciones

Débil	Se sugiere la realización de intervenciones educativas en los centros educativos para mejorar el automanejo y el conocimiento tanto de los niños y adolescentes asmáticos como de los profesores y de sus padres.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

¿Es eficaz la tutoría entre iguales en adolescentes con asma para mejorar el control de la enfermedad?

Resumen de la evidencia

Calidad baja	La educación por iguales mejora la calidad de vida de los adolescentes y puede producir un menor absentismo escolar y visitas a urgencias (170-172).

De la Evidencia a la recomendación

Los aspectos que han determinado la fuerza y la dirección de esta recomendación han sido los siguientes:

1. La calidad global de la evidencia es baja.

La educación por iguales mejora la calidad de vida de los adolescentes y puede producir un menor absentismo escolar y visitas a urgencias, aunque la evidencia es de baja calidad.

2. El balance entre beneficios y riesgos: Los beneficios superan los riesgos/ inconvenientes.

La tutoría entre iguales puede mejorar la calidad de vida y el control de asma en los adolescentes.

3. Valores y preferencias de pacientes y/o sus cuidadores: Poca incertidumbre sobre la opinión que pueden tener los pacientes y/o sus cuidadores y opiniones similares de los mismos sobre los desenlaces.

Existe investigación cualitativa que indica que los adolescentes prefieren las tutorías por iguales a intervenciones realizadas por profesionales sanitarios y otros.

4. Costes y uso de recursos: Los costes son altos en relación a los beneficios.

Rhee et al. 2012 hacen un análisis de costes para valorar el ahorro que supondría la tutoría entre iguales en comparación a la intervención realizada por adultos en función de la utilización de recursos sanitarios, concluyendo que se pueden ahorrar costes porque se reduce el número de visitas a urgencias.

Implementar la tutoría entre iguales puede suponer unos costes muy altos, aunque parece que puede tener sus beneficios en este grupo de pacientes.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Por lo tanto, el grupo de los adolescentes es el grupo de edad que peores resultados de asma tiene y existe evidencia cualitativa que indica que éstos prefieren a sus iguales para recibir información con respecto a su enfermedad.

Recomendaciones

Débil	Se sugiere la tutoría entre iguales para adolescentes con asma como estrategia para mejorar el manejo de su enfermedad.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

¿Es eficaz la intervención educativa en niños con alto riesgo de visita a urgencias o ingreso hospitalario?

Resumen de la evidencia

Calidad moderada	Las intervenciones educativas en los niños con alto riesgo de visita a urgencias disminuyen el uso de recursos, los costes en salud y mejoran la calidad de vida del niño (157).

De la Evidencia a la recomendación

Los aspectos que han determinado la fuerza y la dirección de esta recomendación han sido los siguientes:

1. La calidad global de la evidencia es moderada.

Realizar intervenciones educativas en niños con riesgo de visita a urgencias disminuye el número de visitas posteriores a urgencias, el número de hospitalizaciones y visitas no programadas.

2. El balance entre beneficios y riesgos: Los beneficios superan los riesgos/ inconvenientes.

Las intervenciones educativas en niños con alto riesgo de visitas a urgencias son altamente beneficiosas, aunque no se puede definir cuál es la intervención más eficaz (heterogeneidad de los estudios).

3. Valores y preferencias de pacientes y/o sus cuidadores: Poca incertidumbre y opiniones similares sobre los desenlaces.

No se ha obtenido información al respecto en el grupo focal.

4. Costes y uso de recursos: Los costes son bajos en relación a los beneficios.

Los costes de la intervención dependerá de lo que se quiera hacer. Sin embargo, parece que los beneficios son importantes, sobre todo en relación a nuevas visitas a urgencias y hospitalizaciones.

Por lo tanto, en los niños con alto riesgo de visita a urgencias, aprovechar cualquier oportunidad de contacto con el sistema sanitario para realizar una intervención educativa, reduce significativamente el número de visitas a urgencias, produciendo una reducción de uso de recursos, costes de salud y mejora de la calidad de vida del niño.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Recomendaciones

Fuerte	Se recomienda realizar intervenciones educativas en aquellos niños con asma y con alto riesgo (que han sido ingresados o con visitas a urgencias). Esta intervención educativa se podría realizar antes del alta médica en el hospital, así como en la visita a urgencias o en la consulta de atención primaria o especializada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

7. Líneas de investigación futura

El equipo elaborador de la guía sobre asma infantil ha ido recogiendo las necesidades de investigación que se iban identificando a medida que se iba dando respuesta a las preguntas abordadas en la misma y que pueden ser de interés tanto para profesionales sanitarios como para pacientes y proveedores de salud.

Prevención primaria y secundaria

- Se necesitan más estudios de cohortes prospectivos que estudien la asociación entre la exposición al paracetamol en el embarazo y en el primer año y el riesgo de tener asma en el niño, en los que se tengan en cuenta: a) la historia de atopia materna-paterna; b) tipo de infecciones/otros por los que se toma paracetamol y c) relación dosis respuesta (medición más fiable de la exposición).
- Se necesitan estudios que investiguen el uso de paracetamol frente a ibuprofeno en preescolares y su relación con el riesgo de desarrollar asma en edad escolar.

Predicción de asma en edad escolar

- Se necesita trabajar en la elaboración de índices o escalas predictivas validadas en nuestra población que nos ayuden a identificar a aquellos pacientes con sibilancias en edades tempranas con mayor riesgo de desarrollar asma en edad escolar.
- Se considera necesario que se desarrollen y validen índices predictivos que incluyan dentro de sus criterios pruebas objetivas de inflamación bronquial.

Diagnóstico y monitorización del tratamiento

- Se requiere la realización de estudios en niños para poder establecer los puntos de corte del nivel de la FeNO que apoyen el diagnóstico de asma en esta población.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

- Se necesitan estudios bien diseñados que valoren monitorizar el tratamiento con GCI de los niños con asma mediante la medición de la FeNO.

Tratamiento farmacológico

- Se necesitan más estudios que evalúen la eficacia de montelukast en el tratamiento de preescolares con episodios de sibilancias/asma.
- Se debería estudiar la evolución de la función pulmonar a largo plazo en niños con asma leve persistente que reciben tratamiento preventivo con glucocorticoide inhalado.
- Se necesitan estudios que evalúen la utilidad de los macrólidos a) como tratamiento preventivo en niños preescolares con sibilancias/asma, b) como tratamiento de episodios agudos o reagudizaciones en niños preescolares y c) en el tratamiento de niños preescolares con asma/sibilancias moderada/severa que no responden a tratamiento habitual.
- Se requieren nuevos ensayos en niños que comparen los resultados del tratamiento con los diferentes GCI a largo plazo para poder definir el perfil de seguridad de cada uno de ellos.
- Son necesarios estudios de mayor tamaño y duración que evalúen la eficacia del tratamiento intermitente con GCI frente al continuo.
- Se requieren estudios de mayor tiempo de seguimiento que confirmen los resultados encontrados hasta ahora en relación a las estrategias de descenso de escalón terapéutico para los distintos niveles de gravedad del asma y en todos los grupos de edad.
- Se necesitan estudios de mayor calidad sobre la eficacia y seguridad de la utilización como terapia añadida de los LABA y los antileucotrienos frente a doblar la dosis de glucocorticoides inhalados en niños con asma no controlada con dosis bajas o moderadas de GCI.
- Se requieren estudios que evalúen la efectividad y seguridad de la terapia SMART en niños con asma.

Intervenciones educativas

- Se necesitan estudios que valoren el efecto de las distintas intervenciones educativas sobre los resultados en salud a medio y largo plazo de los niños con asma.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Anexos

Anexo 1. Fármacos inhalados para el asma en pediatría disponibles en España (mayo de 2013)

Actualización del Anexo 1 del Documentos técnicos del GVR. Inhaladores en Pediatría. DT-GVR-7 con el permiso de © Grupo de Vías Respiratorias.

Referencia: Úbeda-Sansano M, Cortés-Rico O, Montón-Álvarez J, Lora-Espinosa A, Praena-Crespo M. Dispositivos de inhalación. El Pediatra de Atención Primaria y los dispositivos de inhalación. 2013.

Tablas elaboradas con información de:

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Consultado 22/febrero/2013]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/
- Vademecum español. [Consultado 22/febrero/2013]. Disponible en: http://www.vademecum.es
- Guía rápida de dosificación en Pediatría 2010. [Consultado 10 /febrero/2013]. Disponible en: http://www.guiafarmapediatrica.es/

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Fármacos inhalados para el asma en Pediatría disponibles en España (Actualizado a noviembre de 2014)

Cartucho presurizado (MDI)			Polvo seco (DPI)		Solución para nebulización
Corticoides					
Budesonida	• Budesonida Aldo-Unión® • Budesonida Pulmictan infantil® • Budesonida Pulmictan® • Olfex bucal infantil® • Olfex bucal® • Ribujet®	(50 µg/puls. 200 dosis) (200 µg/puls. 200 dosis) (50 µg/puls. 200 dosis) (200 µg/puls. 100 dosis) (50 µg/puls. 200 dosis) (200 µg/puls. 200 dosis) (200 µg/puls. 200 dosis)	**Turbuhaler** • Pulmicort Turbuhaler® **Novolizer** • Novopulm Novolizer® **Easyhaler** • Budesonida easyhaler®	(100µg/inh. 200 dosis) (200µg/inh. 100 dosis) (400µg/inh. 100 dosis) (200 µg/inh. 200 dosis) (400 µg/inh.100 dosis) (100 µg/inh. 200 dosis) (200 µg/inh. 200 dosis) (400 µg/inh. 100 dosis)	• Pulmicort® susp. para inh. por nebulizador • Budesonida Aldo-Unión® susp. para inh. por nebulizador Ambos en ampollas monodosis de 2 ml (0,25 mg/ml y 0,5 mg/ml)
Fluticasona	• Flixotide® • Inalacor® • Flusonal® • Trialona®	Todos disponibles con: (50 y 250 µg/puls. 120 dosis)	**Accuhaler** • Flixotide Accuhaler® • Inalacor Accuhaler® • Flusonal Accuhaler® • Trialona Accuhaler®	Todos disponibles con: (100 y 500 µg/alveolo 60 alveolos o dosis)	
Beclometasona	• Beclo• asma® • Becloforte® • Becotide®	(50 µg/puls. 200 dosis) (250 µg/puls. 200 dosis) (250 µg/puls. 180 dosis) (50 µg/puls. 200 dosis)			
Mometasona			**Twisthaler** • Asmanex®	(200 µg/inh. 60 dosis) (400 µg/inh. 60 dosis)	

más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha

Cartucho presurizado (MDI)			Polvo seco (DPI)		Solución para nebulización
ASOCIACIONES DE CORTICOIDES CON β2 AGONISTAS					
Budesonida/ Formoterol			**Turbuhaler** • Symbicort Turbuhaler® • Rilast Turbuhaler®	Ambos disponibles con: (80/4,5 µg/inh. 120 dosis) (160/4,5 µg/inh. 120 dosis) (320/9 µg/inh. 60 dosis)	
Fluticasona/ Salmeterol	• Anasma® • Inaladuo® • Seretide® • Plusvent® • Brisair®	Todos disponibles con: (50/25 µg/puls. 120 dosis) (125/25 µg/puls. 120 dosis) (250/25 µg/puls. 120 dosis)	**Accuhaler** • Anasma Accuhaler® • Inaladuo Accuhaler® • Seretide Accuhaler® • Plusvent Accuhaler® • Brisair Accuhaler®	Todos disponibles con: (100/50 µg 60 alveolos) (250/50 µg 60 alveolos) (500/50 µg 60 alveolos)	
Beclometasona/ Formoterol	• Formodual® • Foster®	Ambos disponibles con (100/6 µg/puls 120 dosis)			
Beclometasona/ Sabutamol	• Butosol®	(50/100 µg/puls 200 dosis)			

Cartucho presurizado (MDI)			Polvo seco (DPI)		Solución para nebulización	
β2 AGONISTAS DE ACCIÓN CORTA						
Salbutamol	• Ventolin® • Salbutamol Aldo--Unión EFG® • Salbutamol-Sandoz EFG® • Ventoaldo®	Todos disponibles con: (100 µg/puls. 200 dosis)	**Novolizer** • Ventilastin Novolizer®	(100 µg/inh. 200 dosis) En suspensión temporal	• Ventolin® solución para respirador • Buto Air® solución para nebulización • Salbuair 2,5 mg sol para inhalación por nebulizador® • Salbuair 5 mg sol para inhalación por nebulizador®	Ambas presentaciones de: (5 mg/ml) (60 ampollas unidosis de 2,5 ml) (1 mg/ml) (60 ampollas unidosis de 2,5 ml) (2 mg/ml)

Más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha

Cartucho presurizado (MDI)		Polvo seco (DPI)	Solución para nebulización	
Terbutalina		**Turbuhaler** • Terbasmin Turbuhaler® (500 µg/inh. 200 dosis)		
ANTICOLINÉRGICOS				
Bromuro de Ipratropio	• Atrovent® (20 µg/puls. 200 dosis)		• Atrovent monodosis® sol. para inh. nebulización • Bromuro de Ipratropio Aldo-Unión® sol. para inh. nebulización • Bromuro de Ipratropio Teva® sol. para inh. Nebulización • Bromuro de Ipratropio G.E.S.® sol. para inh. nebulización	(250 y 500 µg/2 ml) (250 µg/ml, monodosis,1 y 2 ml) (500 µg/2 ml) (monodosis 500 µg/2 ml)
β2 AGONISTAS DE ACCIÓN LARGA				
En niños **NUNCA** deben utilizarse **solos**, **SIEMPRE asociados** a corticoides inhalados.				

Extraído de Documentos técnicos del GVR. Inhaladores en Pediatría. DT-GVR-7.

Tablas elaboradas con información de:

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Consultado 22/febrero/2013]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/
- Vademecum español [Consultado 22/febrero/2013]. Disponible en: http://www.vademecum.es
- Guía rápida de dosificación en Pediatría 2010 [Consultado 10 /febrero/2013]. Disponible en: http://www.guiafarmapediatrica.es/

Más de 5 años desde la publicación de esta GPC en la Práctica Clínica y su vigencia no ha

Anexo 2. Abreviaturas

AGREE: *Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation*

AEM: Agencia Española del Medicamento

AL: Antileucotrienos

AETSA: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

AMSTAR: *Assessment of Multiple Systematic Reviews*

AP: Atención Primaria

ATS: *American Thoracic Society*

LABA: Beta-agonistas de larga duración (*Long Acting Beta Agonist)*

BDP: dipropionato de beclometasona

BUD: Budesonida

CAMP: *Childhood Asthma Management Program*

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*s

DEM: Diferencia estandarizada de medias

DM: Diferencia de Medias (o *Mean Difference*)

DR: Diferencia de Riesgos

DT: Desviación Típica

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

EFW: Sibilancias frecuentes precoces

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

EPR-3: *Expert Panel Report* 3

EtR: *from Evidence to Recommendation*

ETS: Evaluación de Tecnologías Sanitarias

FeNO: Fracción exhalada de óxido nítrico

FEF_{25-75}: Flujo espiratorio forzado entre el 25% y el 75% de la capacidad vital forzada (

FEV_1: Capacidad forzada que se espira en el primer segundo

FEV_1/FVC (FEV_1%): Capacidad vital forzada que se espira en el primer segundo entre la capacidad vital forzada

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

FDA: *Food and Drug Administration*

FN: Falsos Negativos

FP: Falsos Positivos

FP: Fluticasona propionato

GC: Glucocorticoides

GCI: Glucocorticoides inhalados

GEMA: Guía Española para el Manejo del Asma

GEG: Grupo Elaborador de la Guía

GIN: *Guideline International Network*

GINA: Iniciativa Global para el Asma

GPC: Guía de Práctica Clínica

GRADE: *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*

HFA-BDP: dipropionato de beclometasona impulsado por hidrofluoroalcano

IC95%: Intervalo de Confianza al 95%

IgE: Inmunoglobulina E

IgG: Inmunoglobulina G

IPA: Índice Predictivo de Asma

ISAAC: *International Study on Asthma and Allergies in Children*

MHCPRA: Agencia Reguladora de Medicamentos de Gran Bretaña

MF: Mometasona

MDI: Inhaladores de dosis medida

NAEPP: *National Asthma Education and Prevention Program*

NGC: *National Guideline Clearinghouse*

NICE: *National Institute for Clinical Excellence*

NOS: *Newcastle-Ottawa Scale*

Osteba: Osasun Teknologien Ebaluazio Agentzia–Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

OR: *Odds Ratio* o Razón de Oportunidades

OSA: Ocultación de la Secuencia de Aleatorización

OVR: Obstrucción Vías Respiratorias

PACQ-QL: *pediatric asthma caregiver quality of life questionnaire*

PC_{20}: concentración de estímulo en el aerosol inhalado que produce una caída en el FEV1 del 20%.

PEF (o PEFR): Flujo espiratorio máximo (*Peak Espiratory Flow*)

PIAMA: *Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy*

PICO: Paciente/ Intervención/Comparación/Resultados

ppb: partes por billón

PRICK: Test cutáneo de alergia

QUADAS: *QUality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*

RAST: *Radio Allergo Sorbent Test*

RR: Riesgo Relativo, Razón de riesgo

RS: Revisión Sistemática

RSS: Really Simple Syndication

SABA: *Short-Acting Beta Agonists*

SIGN: *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*

SiT*:* *Single inhaler Therapy*

SMART: *Single maintenance and reliever therapy*

SME: Educación en el Automanejo

SNS: Sistema Nacional de Salud

SPT: *Skin Prick Test*

Th2: Linfocitos *T helper* 2

URI: Infecciones virales del tracto respiratorio superior

VPN: Valor Predictivo Negativo

VPP: Valor Predictivo Positivo

WAAP: *Written Asthma Action Plan*

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica sin vigenciamo ha sido revisada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Bibliografía

1. Carvajal-Urueña I, García-Marcos L, Busquets-Monge R, Morales Suárez-Varela M, García de Andoin N, 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 Dec;41(12):659-66.
2. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA). 2012.
3. Warner JO, Naspitz CK. Third International Pediatric Consensus statement on the management of childhood asthma. International Pediatric Asthma Consensus Group. Pediatric pulmonology. 1998;25(1):1-17.
4. Grupo Español del Estudio Europeo del Asma. Estudio Europeo del asma. Prevalencia de hiperreactividad bronquial y asma en adultos jóvenes de cinco áreas españolas. Med Clin (Barc). 1996;106(20):761-7.
5. Aguinaga OI, Arnedo PA, Bellido J, Guillén G, Suárez Varela MM, Childhood). GEdEIISoAaAi. Prevalencia de síntomas relacionados con el asma en niños de 13-14 años de 9 poblaciones españolas. Med Clin (Barc). 1999;112(5):171-5.
6. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Thorax. 2007;62(9):758-66.
7. Committee. IS. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). EurRespir J 1998;12(2):315-35.
8. Meana A, Moreno M, Muruzábal C, Tamargo I, Fernández-Tejada E. Asma infantil en una zona de salud: población afecta y características de la misma. Aten Primaria. 1993;12:36-40.
9. Grupo Regional de Trabajo sobre Asma Infantil en Atención Primaria de Asturias. Prevalencia de asma diagnosticado en la población infantil en Asturias. An Esp Pediatr. 1999;51:479-84.
10. Pellegrini-Belinchon J, Miguel-Miguel G, De Dios-Martin B, Vicente-Galindo E, Lorente-Toledano F, García-Marcos L. Study of wheezing and its risk factors in the first year of life in the Province of Salamanca, Spain. The EISL Study. Allergol Immunopathol. 2012 40(3):164-71.
11. García-Marcos Álvarez L, Sánchez-Solís de Querol M, Bosch Giménez V. Epidemiología e historia natural de las sibilancias en el lactante. In: Villa-Asensi JR, editor. Sibilancias en el lactante In: Luzán 5 SAdE, editor. Sibilancias en el lactante 2009. p. 11-26.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

12. Loddenkemper R, Gibson GJ, Sibille Y. The burden of lung disease in Europe: why a European White Book on lung disease? Eur Respir J. 2003;22(6):869-69.

13. Martínez-Moragón E, Serra-Batllés J, De Diego A, Palop M, Casan P, Rubio-Terrés C, et al. Coste económico del paciente asmático en España. Arch Bronconeumol. 2009 45(10):481-6.

14. Blasco Bravo AJ, Pérez-Yarza EG, de Mercado PL, Perales AB, Díaz Vazquez CA, Moreno Galdo A. Coste del asma en pediatría en España: un modelo de evaluación de costes basado en la prevalencia. In Anales de Pediatría Elsevier Doyma. 2011;74(3):145-53.

15. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma ControL study. Am J Respir Crit Care Med. 2004;170(8):836-44.

16. Dell SD, Foty R, Becker A, Franssen E, Chapman KR. Parent-reported symptoms may not be adequate to define asthma control in children. Pediatr Pulmonol. 2007;42(12):1117-24.

17. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. Eur Respir J. 2000;16(5):802-7.

18. Korta Murua J, López-Silvarrey Varela A. Asma, educadores y escuela. 2011;74(3):141-4.

19. Korta- Murua JJ. Asma en los centros escolares e impacto de una intervención educativa en los profesores [tesis doctoral]. 2011.

20. Shaheen SO, Newson RB, Henderson AJ, Headley JE, Stratton FD, Jones RW, et al. Prenatal paracetamol exposure and risk of asthma and elevated immunoglobulin E in childhood. Clin Exp Allergy. 2005;35(1):18-25.

21. Rebordosa C, Kogevinas M, Sørensen HT, Olsen J. Pre-natal exposure to paracetamol and risk of wheezing and asthma in children: a birth cohort study. Int J Epidemiol. 2008;37(3):583-90.

22. Kang EM, Lundsberg LS, Illuzzi JL, Bracken MB. Prenatal exposure to acetaminophen and asthma in children. Obstet Gynecol. 2009;114(6):1295-306. Pubmed Central PMCID: PMC3237391.

23. Bakketeheim E, Mowinckel P, Carlsen KH, Håland G, Carlsen KC. Paracetamol in early infancy: the risk of childhood allergy and asthma. Acta Paediatr. 2011;100(1):90-6.

24. Perzanowski MS, Miller RL, Tang D, Ali D, Garfinkel RS, Chew GL, et al. Prenatal acetaminophen exposure and risk of wheeze at age 5 years in an urban low-income cohort. Thorax. 2010;65(2):118-23. Pubmed Central PMCID: PMC2876309.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

25. Goksör E, Thengilsdottir H, Alm B, Norvenius G, Wennergren G. Prenatal paracetamol exposure and risk of wheeze at preschool age. Acta Paediatr. 2011;100(12):1567-71.

26. Kreiner-Møller E, Sevelsted A, Vissing NH, Schoos AM, Bisgaard H. Infant acetaminophen use associates with early asthmatic symptoms independently of respiratory tract infections: the Copenhagen Prospective Study on Asthma in Childhood 2000 (COPSAC(2000)) cohort. J Allergy Clin Immunol. 2012;130(6):1434-6.

27. Lowe AJ, Carlin JB, Bennett CM, Hosking CS, Allen KJ, Robertson CF, et al. Paracetamol use in early life and asthma: prospective birth cohort study. BMJ. 2010;341:c4616. Pubmed Central PMCID: PMC2939956.

28. Shaheen SO, Newson RB, Ring SM, Rose-Zerilli MJ, Holloway JW, Henderson AJ. Prenatal and infant acetaminophen exposure, antioxidant gene polymorphisms, and childhood asthma. J Allergy Clin Immunol. 2010;126(6):1141-8.e7.

29. Wickens K, Beasley R, Town I, Epton M, Pattemore P, Ingham T, et al. The effects of early and late paracetamol exposure on asthma and atopy: a birth cohort. Clin Exp Allergy. 2011;41(3):399-406.

30. Etminan M, Sadatsafavi M, Jafari S, Doyle-Waters M, Aminzadeh K, Fitzgerald JM. Acetaminophen use and the risk of asthma in children and adults: a systematic review and metaanalysis. Chest. 2009 Nov;136(5):1316-23.

31. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Asma. Guía de Práctica Clínica sobre Asma. 2005. Available in: http://www9.euskadi.net/sanidad/osteba/datos/gpc_05-1.pdf.

32. Osborn DA, Sinn J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. Cochrane Database Syst Rev. 2006 (4):CD003664.

33. Osborn DA, Sinn J. Soy formula for prevention of allergy and food intolerance in infants. Cochrane Database Syst Rev. 2006 (4):CD003741.

34. Wüthrich B, Schmid A, Walther B, Sieber R. Milk Consumption Does Not Lead to Mucus Production or Occurrence of Asthma. J Am Coll Nutr. 2005 Dec;24(6 Suppl):547S-55S.

35. Yusoff NA, Hampton SM, Dickerson JW, Morgan JB. The effects of exclusion of dietary egg and milk in the management of asthmatic children: a pilot study. J R Soc Promot Health. 2004;124(2):74-80.

36. Murray MG, Kanuga J, Yee E, Bahna SL. Milk-induced wheezing in children with asthma. Allergol Immunopathol (Madr). 2013;41(5):310-4.

37. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162(4 Pt 1):1403-6.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

38. Caudri D, Wijga A, A Schipper CM, Hoekstra M, Postma DS, Koppelman GH, et al. Predicting the long-term prognosis of children with symptoms suggestive of asthma at preschool age. J Allergy Clin Immunol. 2009;124(5):903-10.e1-7.

39. Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Holgate ST, Arshad SH. Predicting persistent disease among children who wheeze during early life. Eur Respir J. 2003;22(5):767-71.

40. McGinn T WP, Wisnivesky J, Devereaux PJ, Stiell I, Richardson S, Guyatt G. Clinical prediction rules. 2008 In: In: Guyatt G, Rennie D, Meade MO, Cook DJ, eds Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice [Internet]. Available from: http://www.jamaevidence.com/content/3347345. Accessed 7/5/2013.

41. Coronel- Carvajal C. Predicción del futuro de un niño con sibilancias. Rev Mex Pediatr. 2010;77(3):2.

42. Leonardi NA, Spycher BD, Strippoli MP, Frey U, Silverman M, Kuehni CE. Validation of the Asthma Predictive Index and comparison with simpler clinical prediction rules. J Allergy Clin Immunol. 2011;127(6):1466-72.e6.

43. Rodríguez-Martinez CE, Sossa-Briceño MP, Castro-Rodríguez JA. Discriminative properties of two predictive indices for asthma diagnosis in a sample of preschoolers with recurrent wheezing. Pediatr Pulmonol. 2011;46(12):1175-81.

44. Devulapalli CS, Carlsen KC, Haland G, Munthe-Kaas MC, Pettersen M, Mowinckel P, et al. Severity of obstructive airways disease by age 2 years predicts asthma at 10 years of age. Thorax. 2008;63(1):8-13.

45. Caudri D, Wijga AH, Hoekstra MO, Kerkhof M, Koppelman GH, Brunekreef B, et al. Prediction of asthma in symptomatic preschool children using exhaled nitric oxide, Rint and specific IgE. Thorax. 2010;65(9):801-7.

46. 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 Feb 15;169(4):473-8.

47. Dupont LJ, Demedts MG, Verleden GM. Prospective evaluation of the validity of exhaled nitric oxide for the diagnosis of asthma. Chest. 2003;123(3):751-6.

48. Sivan Y, Gadish T, Fireman E, Soferman R. The use of exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma in school children. The J Pediatr. 2009;155(2):211-6.

49. Schneider A, Tilemann L, Schermer T, Gindner L, Laux G, Szecsenyi J, et al. Diagnosing asthma in general practice with portable exhaled nitric oxide measurement--results of a prospective diagnostic study: FENO < or = 16 ppb better than FENO < or =12 ppb to rule out mild and moderate to severe asthma [added]. Respir Res. 2009;10:15. Pubmed Central PMCID: PMC2660901.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y ésta vigencia no ha sido revisada.

50. Fukuhara A, Saito J, Sato S, Sato Y, Nikaido T, Saito K, et al. Validation study of asthma screening criteria based on subjective symptoms and fractional exhaled nitric oxide. Ann Allergy Asthma Immunol. 2011;107(6):480-6.

51. Cordeiro D, Rudolphus A, Snoey E, Braunstahl GJ. Utility of nitric oxide for the diagnosis of asthma in an allergy clinic population. Allergy Asthma Proc. 2011;32(2):119-26.

52. Woo SI, Lee JH, Kim H, Kang JW, Sun YH, Hahn YS. Utility of fractional exhaled nitric oxide (F(E)NO) measurements in diagnosing asthma. Respir Med. 2012;106(8):1103-9.

53. Berkman N, Avital A, Breuer R, Bardach E, Springer C, Godfrey S. Exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma: comparison with bronchial provocation tests. Thorax. 2005;60(5):383-8. Pubmed Central PMCID: PMC1758892.

54. Pedrosa M, Cancelliere N, Barranco P, López-Carrasco V, Quirce S. Usefulness of exhaled nitric oxide for diagnosing asthma. J Asthma. 2010;47(7):817-21.

55. Fortuna AM, Feixas T, González M, Casan P. Diagnostic utility of inflammatory biomarkers in asthma: exhaled nitric oxide and induced sputum eosinophil count. Respir Med. 2007;101(11):2416-21.

56. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, et al. Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response. Am J Respir Crit Care Med. 2005;172(4):453-9.

57. Pijnenburg MW, Bakker EM, Hop WC, De Jongste JC. Titrating steroids on exhaled nitric oxide in children with asthma: a randomized controlled trial. Am J Respir Crit Care Med. 2005;172(7):831-6.

58. Szefler SJ, Mitchell H, Sorkness CA, Gergen PJ, O'Connor GT, Morgan WJ, et al. Management of asthma based on exhaled nitric oxide in addition to guideline-based treatment for inner-city adolescents and young adults: a randomised controlled trial. Lancet. 2008;372(9643):1065-72. Pubmed Central PMCID: PMC2610850.

59. de Jongste JC, Carraro S, Hop WC, Baraldi E, Group CS. Daily telemonitoring of exhaled nitric oxide and symptoms in the treatment of childhood asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2009;179(2):93-7.

60. Fritsch M, Uxa S, Horak F, Putschoegl B, Dehlink E, Szepfalusi Z, et al. Exhaled nitric oxide in the management of childhood asthma: a prospective 6-months study. Pediatr Pulmonol. 2006;41(9):855-62.

61. Boluyt N, Rottier BL, de Jongste JC, Riemsma R, Vrijlandt EJ, Brand PL. Assessment of controversial pediatric asthma management options using GRADE. Pediatrics. 2012;130(3):e658-68.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

62. Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia 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(4):315-22.

63. Robertson CF, Price D, Henry R, Mellis C, Glasgow N, Fitzgerald D, et al. Short-course montelukast for intermittent asthma in children: a randomized controlled trial. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175(4):323-9.

64. Valovirta E, Boza ML, Robertson CF, Verbruggen N, Smugar SS, Nelsen LM, et al. Intermittent or daily montelukast versus placebo for episodic asthma in children. Ann Allergy Asthma Immunol. 2011;106(6):518-26.

65. Bacharier LB, Phillips BR, Zeiger RS, Szefler SJ, Martínez FD, Lemanske RF, et al. Episodic use of an inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in preschool children with moderate-to-severe intermittent wheezing. J Allergy Clin Immunol. 2008;122(6):1127-35.e8. Pubmed Central PMCID: PMC2753208.

66. Kooi EM, Schokker S, Marike Boezen H, de Vries TW, Vaessen-Verberne AA, van der Molen T, et al. Fluticasone or montelukast for preschool children with asthma-like symptoms: Randomized controlled trial. Pulm Pharmacol Ther. 2008;21(5):798-804.

67. Szefler SJ, Baker JW, Uryniak T, Goldman M, Silkoff PE. Comparative study of budesonide inhalation suspension and montelukast in young children with mild persistent asthma. J Allergy Clin Immunol. 2007;120(5):1043-50.

68. Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Vermeulen JH, LeSouef P, Santanello N, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. Pediatrics. 2001;108(3):E48.

69. van Adelsberg J, Moy J, Wei LX, Tozzi CA, Knorr B, Reiss TF. Safety, tolerability, and exploratory efficacy of montelukast in 6- to 24-month-old patients with asthma. Curr Med Res Opin. 2005;21(6):971-9.

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(2):289-94.

71. Maspero JF, Dueñas-Meza E, Volovitz B, Pinacho Daza C, Kosa L, Vrijens F, et al. Oral montelukast versus inhaled beclomethasone in 6- to 11-year-old children with asthma: results of an open-label extension study evaluating long-term safety, satisfaction, and adherence with therapy. Curr Med Res Opin. 2001;17(2):96-104.

72. Ostrom NK, Decotiis BA, Lincourt WR, Edwards LD, Hanson KM, Carranza Rosenzweig JR, et al. Comparative efficacy and safety of low-dose fluticasone propionate and montelukast in children with persistent asthma. J Pediatr. 2005;147(2):213-20.

73. Szefler SJ, Phillips BR, Martíinez FD, Chinchilli VM, Lemanske RF, Strunk RC, et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. J Allergy Clin Immunol. 2005;115(2):233-42.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

74. Becker AB, Kuznetsova O, Vermeulen J, Soto-Quiros ME, Young B, Reiss TF, et al. Linear growth in prepubertal asthmatic children treated with montelukast, beclomethasone, or placebo: a 56-week randomized double-blind study. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006;96(6):800-7.

75. Sorkness CA, Lemanske RF, Mauger DT, Boehmer SJ, Chinchilli VM, Martinez FD, et al. Long-term comparison of 3 controller regimens for mild-moderate persistent childhood asthma: the Pediatric Asthma Controller Trial. J Allergy Clin Immunol. 2007;119(1):64-72.

76. Philip G, Hustad CM, Malice MP, Noonan G, Ezekowitz A, Reiss TF, et al. Analysis of behavior-related adverse experiences in clinical trials of montelukast. J Allergy Clin Immunol. 2009;124(4):699-706.e8.

77. Wallerstedt SM, Brunlöf G, Sundström A, Eriksson AL. Montelukast and psychiatric disorders in children. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2009;18(9):858-64.

78. O'Byrne PM, Pedersen S, Carlsson LG, Rädner F, Thorén A, Peterson S, et al. Risks of pneumonia in patients with asthma taking inhaled corticosteroids. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(5):589-95.

79. Ahmet A, Kim H, Spier S. Adrenal suppression: A practical guide to the screening and management of this under-recognized complication of inhaled corticosteroid therapy. Allergy Asthma Clin Immunol. 2011;7:13. Pubmed Central PMCID: PMC3177893.

80. Kovaleva A, Remmelts HH, Rijkers GT, Hoepelman AI, Biesma DH, Oosterheert JJ. Immunomodulatory effects of macrolides during community-acquired pneumonia: a literature review. J Antimicrob Chemother. 2012;67(3):530-40.

81. Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, Deman R, Slabbynck H, Ringoet V, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. Thorax. 2013;68(4):322-9.

82. Barnes PJ. Severe asthma: advances in current management and future therapy. J Allergy Clin Immunol. 2012;129(1):48-59.

83. Gibson PG. Macrolides for yet another chronic airway disease: severe asthma? Thorax. 2013;68(4):313-4.

84. Bush A, Pedersen S, Hedlin G, Baraldi E, Barbato A, de Benedictis F, et al. Pharmacological treatment of severe, therapy-resistant asthma in children: what can we learn from where? Eur Respir J. 2011;38(4):947-58.

85. Ball B, Hill M, Brenner M, Sanks R, Szefler S. Effect of low-dose troleandromycin on glucocorticoid pharmacokinetics and airway hyperresponsiveness in severily asthmatic children. Ann Allergy. 1990 Jul;65(1):37-45.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

86. Kamada AK, Hill MR, Iklé DN, Brenner AM, Szefler SJ. Efficacy and safety of low-dose troleandomycin therapy in children with severe, steroid-requiring asthma. J Allergy Clin Immunol. 1993;91(4):873-82.

87. Piacentini GL, Peroni DG, Bodini A, Pigozzi R, Costella S, Loiacono A, et al. Azithromycin reduces bronchial hyperresponsiveness and neutrophilic airway inflammation in asthmatic children: a preliminary report. Allergy Asthma Proc. 2007;28(2):194-8.

88. Strunk RC, Bacharier LB, Phillips BR, Szefler SJ, Zeiger RS, Chinchilli VM, et al. Azithromycin or montelukast as inhaled corticosteroid-sparing agents in moderate-to-severe childhood asthma study. J Allergy Clin Immunol. 2008;122(6):1138-44.e4. Pubmed Central PMCID: PMC2737448.

89. Koutsoubari I, Papaevangelou V, Konstantinou GN, Makrinioti H, Xepapadaki P, Kafetzis D, et al. Effect of clarithromycin on acute asthma exacerbations in children: an open randomized study. Pediatr Allergy Immunol. 2012;23(4):385-90.

90. O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-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(8 Pt 1):1392-7.

91. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. Lancet. 2003;361(9363):1071-6.

92. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. The Childhood Asthma Management Program Research Group. N Engl J Med. 2000;343(15):1054-63.

93. Enting D, Schokker S, Duiverman EJ, Van der Molen T. The effectiveness of inhaled corticosteroid therapy in preschool children with asthma: a systematic review of literature. Primary Care Respiratory Journal. 2003; 12(2):52-7.

94. Bisgaard H, Allen D, Milanowski J, Kalev I, Willits L, Davies P. Twelve-month safety and efficacy of inhaled fluticasone propionate in children aged 1 to 3 years with recurrent wheezing. Pediatrics. 2004;113(2):e87-94.

95. 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(4 Pt 1):1500-6.

96. Gustafsson P, Tsanakas J, Gold M, Primhak R, Radford M, Gillies E. Comparison of the efficacy and safety of inhaled fluticasone propionate 200 micrograms/day with inhaled beclomethasone dipropionate 400 micrograms/day in mild and moderate asthma. Arch Dis Child. 1993;69(2):206-11. Pubmed Central PMCID: Pmc1029458.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

97. Rao R, Gregson RK, Jones AC, Miles EA, Campbell MJ, Warner JO. Systemic effects of inhaled corticosteroids on growth and bone turnover in childhood asthma: a comparison of fluticasone with beclomethasone. Eur Respir J. 1999;13(1):87-94.

98. FLTB3013. A multi-centre, randomised, double-blind,parallel-group clinical trial to compare the safety and efficacy of the dry powder formulation of fluticasone propionate 400µg/day administered for 12 weeks to paediatric patients with chronic asthma. 2005.

99. de Benedictis FM, Teper A, Green RJ, Boner AL, Williams L, Medley H. Effects of 2 inhaled corticosteroids on growth: results of a randomized controlled trial. Arch Pediatr Adolesc Med. 2001;155(11):1248-54.

100. Ahmadiafshar A, Hadji MM, Rezaei N. Comparison of Effectiveness between Beclomethasone Dipropionate and Fluticasone Propionate in Treatment of Children with Moderate Asthma. World Allergy Organ J. 2010;3(10):250-2. Pubmed Central PMCID: 3651060.

101. Ferguson AC, Spier S, Manjra A, Verstegh 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(4):422-7.

102. Ferguson AC, Van Bever HP, Teper AM, Lasytsya O, Goldfrad CH, Whitehead PJ. A comparison of the relative growth velocities with budesonide and fluticasone propionate in children with asthma. Respir Med. 2007;101(1):118-29.

103. Altintas DU, Karakoc GB, Can S, Yilmaz M, Kendirli SG. The effects of long term use of inhaled corticosteroids on linear growth, adrenal function and bone mineral density in children. Allergol Immunopathol (Madr). 2005;33(4):204-9.

104. Kannisto S, Voutilainen R, Remes K, Korppi M. Efficacy and safety of inhaled steroid and cromone treatment in school-age children: a randomized pragmatic pilot study. Pediatr Allergy Immunol. 2002;13(1):24-30.

105. Williams J, Richards KA. Ease of handling and clinical efficacy of fluticasone propionate Accuhaler/Diskus inhaler compared with the Turbohaler inhaler in paediatric patients. UK Study Group. Br J Clin Pract. 1997;51(3):147-53.

106. Hoekx JC, Hedlin G, Pedersen W, Sorva R, Hollingworth K, Efthimiou J. Fluticasone propionate compared with budesonide: a double-blind trial in asthmatic children using powder devices at a dosage of 400 microg x day(-1). Eur Respir J. 1996;9(11):2263-72.

107. Bisgaard H, Damkjaer Nielsen M, Andersen B, Andersen P, Foged N, Fuglsang G, et al. Adrenal function in children with bronchial asthma treated with beclomethasone dipropionate or budesonide. J Allergy Clin Immunol. 1988;81(6):1088-95.

108. Kramer S, Rottier BL, Scholten RJ, Boluyt N. Ciclesonide versus other inhaled corticosteroids for chronic asthma in children. Cochrane Database Syst Rev. 2013;2:Cd010352.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

109. Vermeulen JH, Gyurkovits K, Rauer H, Engelstatter R. Randomized comparison of the efficacy and safety of ciclesonide and budesonide in adolescents with severe asthma. Respir Med. 2007;101(10):2182-91.

110. von Berg A, Engelstatter R, Minic P, Sreckovic M, García García ML, Latos T, et al. Comparison of the efficacy and safety of ciclesonide 160 microg once daily vs. budesonide 400 microg once daily in children with asthma. Pediatr Allergy Immunol. 2007;18(5):391-400.

111. Pedersen S, Engelstatter R, Weber HJ, Hirsch S, Barka L, Emeryk A, et al. Efficacy and safety of ciclesonide once daily and fluticasone propionate twice daily in children with asthma. Pulm Pharmacol Ther. 2009;22(3):214-20.

112. Pedersen S, García García ML, Manjra A, Theron I, Engelstatter R. A comparative study of inhaled ciclesonide 160 microg/day and fluticasone propionate 176 microg/day in children with asthma. Pediatric pulmonology. 2006;41(10):954-61.

113. O'Connor B, Bonnaud G, Haahtela T, Luna JM, Querfurt H, Wegener T, et al. Dose-ranging study of mometasone furoate dry powder inhaler in the treatment of moderate persistent asthma using fluticasone propionate as an active comparator. Ann Allergy Asthma Immunol. 2001;86(4):397-404.

114. Noonan M, Leflein J, Corren J, Staudinger H. Long-term safety of mometasone furoate administered via a dry powder inhaler in children: Results of an open-label study comparing mometasone furoate with beclomethasone dipropionate in children with persistent asthma. BMC pediatrics. 2009;9:43. Pubmed Central PMCID: Pmc2718873.

115. Bernstein DI, Berkowitz RB, Chervinsky P, Dvorin DJ, Finn AF, Gross GN, et al. Dose-ranging study of a new steroid for asthma: mometasone furoate dry powder inhaler. Respir Med. 1999;93(9):603-12.

116. Chervinsky P, Nelson HS, Bernstein DI, Berkowitz RA, Siegel SC. Comparison of mometasone furoate administered by metered dose inhaler with beclomethasone dipropionate. Int J Clin Pract. 2002;56(6):419-25.

117. Nathan RA, Nayak AS, Graft DF, Lawrence M, Picone FJ, Ahmed T, et al. Mometasone furoate: efficacy and safety in moderate asthma compared with beclomethasone dipropionate. Ann Allergy Asthma Immunol. 2001;86(2):203-10.

118. Bousquet J, D'Urzo A, Hebert J, Barraza CH, Boulet LP, Suárez-Chacón R, et al. Comparison of the efficacy and safety of mometasone furoate dry powder inhaler to budesonide Turbuhaler. Eur Respir J. 2000;16(5):808-16.

119. Corren J, Berkowitz R, Murray JJ, Prenner B. Comparison of once-daily mometasone furoate versus once-daily budesonide in patients with moderate persistent asthma. Int J Clin Pract. 2003;57(7):567-72.

120. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. Bmj. 1995;310(6989):1225-9.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

121. Wilson NM. Virus infections, wheeze and asthma. Paediatr Respir Rev. 2003;4(3):184-92.

122. Akinbami LJ, Schoendorf KC. Trends in childhood asthma: prevalence, health care utilization, and mortality. Pediatrics. 2002;110(2 Pt 1):315-22.

123. Lougheed MD, Garvey N, Chapman KR, Cicutto L, Dales R, Day AG, et al. The Ontario Asthma Regional Variation Study: emergency department visit rates and the relation to hospitalization rates. Chest. 2006;129(4):909-17.

124. 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(3):133-8.

125. Ducharme FM, Lemire C, Noya FJ, Davis GM, Alos N, Leblond H, et al. Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children. N Engl J Med. 2009;360(4):339-53.

126. Stark JM, Busse WW. Respiratory virus infection and airway hyperreactivity in children. Pediatr Allergy Immunol. 1991;2:95.

127. Jackson DJ. The role of rhinovirus infections in the development of early childhood asthma. Current opinion in allergy and clinical immunology. 2010;10(2):133-8. Pubmed Central PMCID: Pmc2932662.

128. Bardin PG, Johnston SL, Pattemore PK. Viruses as precipitants of asthma symptoms. II. Physiology and mechanisms. Clin Exp Allergy. 1992;22(9):809-22.

129. Sterk PJ. Virus-induced airway hyperresponsiveness in man. Eur Respir J. 1993;6(6):894-902.

130. Duff AL, Pomeranz ES, Gelber LE, Price GW, Farris H, Hayden FG, et al. Risk factors for acute wheezing in infants and children: viruses, passive smoke, and IgE antibodies to inhalant allergens. Pediatrics. 1993;92(4):535-40.

131. Tan WC, Xiang X, Qiu D, Ng TP, Lam SF, Hegele RG. Epidemiology of respiratory viruses in patients hospitalized with near-fatal asthma, acute exacerbations of asthma, or chronic obstructive pulmonary disease. Am J Med. 2003;115(4):272-7.

132. Johnston SL, Bardin PG, Pattemore PK. Viruses as precipitants of asthma symptoms. III. Rhinoviruses: molecular biology and prospects for future intervention. Clin Exp Allergy. 1993;23(4):237-46.

133. Papi A, Nicolini G, Baraldi E, Boner AL, Cutrera R, Rossi GA, et al. Regular vs prn nebulized treatment in wheeze preschool children. Allergy. 2009;64(10):1463-71.

134. Zeiger RS, Mauger D, Bacharier LB, Guilbert TW, Martinez FD, Lemanske RF, Jr., et al. Daily or intermittent budesonide in preschool children with recurrent wheezing. N Engl J Med. 2011;365(21):1990-2001. Pubmed Central PMCID: Pmc3247621.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica Clínica y sin vigencia no ha sido revisada.

135. Turpeinen M, Nikander K, Pelkonen AS, Syvanen P, Sorva R, Raitio H, et al. Daily versus as-needed inhaled corticosteroid for mild persistent asthma (The Helsinki early intervention childhood asthma study). Arch Dis Child. 2008;93(8):654-9. Pubmed Central PMCID: Pmc2532957.

136. Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ, Boehmer SJ, Lemanske RF, Jr., Mauger DT, et al. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2011;377(9766):650-7.

137. Hawkins G, McMahon AD, Twaddle S, Wood SF, Ford I, Thomson NC. Stepping down inhaled corticosteroids in asthma: randomised controlled trial. Bmj. 2003;326(7399):1115. Pubmed Central PMCID: Pmc156013.

138. Haahtela T, Jarvinen M, Kava T, Kiviranta K, Koskinen S, Lehtonen K, et al. Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. N Engl J Med. 1994;331(11):700-5.

139. Waalkens HJ, Van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, Gerritsen J, Duiverman EJ, Knol K, et al. Cessation of long-term treatment with inhaled corticosteroid (budesonide) in children with asthma results in deterioration. The Dutch CNSLD Study Group. Am Rev Respir Dis. 1993;148(5):1252-7.

140. Brozek JL, Kraft M, Krishnan JA, Cloutier MM, Lazarus SC, Li JT, et al. Long-acting beta2-agonist step-off in patients with controlled asthma. Arch Intern Med. 2012;172(18):1365-75.

141. Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson Toby J, Ducharme Francine M. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid-naive adults and children. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2009; (4). Available from: http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD005307/frame.html.

142. Ducharme Francine M, Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson Toby J. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaled steroids in adults and children with persistent asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2010; (4). Available from: http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD005533/frame.html.

143. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. A systematic review of long-acting β2-agonists versus higher doses of inhaled corticosteroids in asthma. Pediatrics. 2012;130(3):e650-7.

144. Jat GC, Mathew JL, Singh M. Treatment with 400 microg of inhaled budesonide vs 200 microg of inhaled budesonide and oral montelukast in children with moderate persistent asthma: randomized controlled trial. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006;97(3):397-401.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de práctica clínica y su vigencia no ha sido revisada.

145. Simons FE, Villa JR, Lee BW, Teper AM, Lyttle B, Aristizabal G, et al. Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma: a randomized, double-blind, crossover study. J Pediatr. 2001;138(5):694-8.

146. Lemanske RF, Mauger DT, Sorkness CA, Jackson DJ, Boehmer SJ, Martinez FD, et al. Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids. N Engl J Med. 2010;362(11):975-85. Pubmed Central PMCID: PMC2989902.

147. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu Y, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171(2):129-36.

148. Bisgaard H, Le Roux P, Bjamer D, Dymek A, Vermeulen JH, Hultquist C. Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma. Chest. 2006;130(6):1733-43.

149. Halpin DM. Symbicort: a pharmacoeconomic review. J Med Econ. 2008;11(2):345-62.

150. Miller E, Sears MR, McIvor A, Lievas A. Canadian economic evaluation of budesonide-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with moderate to severe asthma. Can Respir J. 2007;14(5):269-75. Pubmed Central PMCID: Pmc2676392.

151. Labre MP, Herman EJ, Dumitru GG, Valenzuela KA, Cechman CL. Public health interventions for asthma: an umbrella review, 1990-2010. Am J Prev Med. 2012;42(4):403-10.

152. Bernard-Bonnin AC, Stachenko S, Bonin D, Charette C, Rousseau E. Self-management teaching programs and morbidity of pediatric asthma: a meta-analysis. J Allergy Clin Immunol. 1995;95(1 Pt 1):34-41.

153. Wolf FM, Guevara JP, Grum CM, Clark NM, Cates CJ. Educational interventions for asthma in children. Cochrane Database Syst Rev. 2003 (1):CD000326.

154. Coffman JM, Cabana MD, Halpin HA, Yelin EH. Effects of asthma education on children's use of acute care services: a meta-analysis. Pediatrics. 1212008. p. 575-86.

155. Bravata DM, Gienger AL, Holty JE, Sundaram V, Khazeni N, Wise PH, et al. Quality improvement strategies for children with asthma: a systematic review. Arch Pediatr Adolesc Med. 2009 Jun;163(6):572-81.

156. Bravata DM, Sundaram V, Lewis R, Gienger A, Gould MK, McDonald KM, et al. Closing the quality gap: a critical analysis of quality improvement strategies. Volume 5: Asthma care (Provisional abstract). Agency for Healthcare Research and Quality [Internet]. 2007:[1 p.]. Available from: http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/cldare/articles/DARE-12007008412/frame.html.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

157. Boyd M, Lasserson TJ, McKean MC, Gibson PG, Ducharme FM, Haby M. Interventions for educating children who are at risk of asthma-related emergency department attendance. Cochrane Database Syst Rev. 2009 (2):CD001290.

158. Tapp S, Lasserson TJ, Rowe B. Education interventions for adults who attend the emergency room for acute asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2007 (3):CD003000.

159. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, Hensley MJ, Abramson M, et al. Limited (information only) patient education programs for adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2002 (2):CD001005.

160. Bussey-Smith KL, Rossen RD. A systematic review of randomized control trials evaluating the effectiveness of interactive computerized asthma patient education programs. Ann Allergy Asthma Immunol. 2007;98(6):507-16; quiz 16, 66.

161. Coffman JM, Cabana MD, Yelin EH. Do school-based asthma education programs improve self-management and health outcomes? Pediatrics. 1242009. p. 729-42.

162. Zemek RL, Bhogal SK, Ducharme FM. Systematic review of randomized controlled trials examining written action plans in children: what is the plan? Arch Pediatr Adolesc Med. 2008 Feb;162(2):157-63.

163. Lefevre F, Piper M, Weiss K, Mark D, Clark N, Aronson N. Do written action plans improve patient outcomes in asthma? An evidence-based analysis. J Fam Pract. 2002;51(10):842-8.

164. Toelle BG, Ram FS. Written individualised management plans for asthma in children and adults. Cochrane Database Syst Rev. 2004 (2):CD002171.

165. Powell H, Gibson PG. Options for self-management education for adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2003 (1):CD004107.

166. Bhogal Sanjit K, Zemek Roger L, Ducharme F. Written action plans for asthma in children. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2006; (3). Available from: http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD005306/frame.html.

167. Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. Thorax. 2004;59(2):94-9. Pubmed Central PMCID: PMC1746945.

168. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. 2011.

169. GEMA 2009. Guía española para el manejo del asma. 2009.

170. Shah S, Peat JK, Mazurski EJ, Wang H, Sindhusake D, Bruce C, et al. Effect of peer led programme for asthma education in adolescents: cluster randomised controlled trial. BMJ. 2001;322(7286):583-5. Pubmed Central PMCID: PMC26550.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

171. Al-sheyab N, Gallagher R, Crisp J, Shah S. Peer-led education for adolescents with asthma in Jordan: a cluster-randomized controlled trial. Pediatrics. 2012;129(1):e106-12.

172. Rhee H, Belyea MJ, Hunt JF, Brasch J. Effects of a peer-led asthma self-management program for adolescents. Arch Pediatr Adolesc Med. 2011;165(6):513-9. Pubmed Central PMCID: PMC3252732.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y su vigencia no ha sido revisada.

GOBIERNO DE ESPAÑA
MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD
www.msc.es
Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco