



Guía de práctica clínica (GPC) para el diagnóstico, atención integral y seguimiento de niños y niñas con diagnóstico de asma

Sistema General de Seguridad Social en Salud – Colombia
Guía Completa

2013 - Guía No. GPC-2013-01

Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica



Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud



© Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias

*Guía de Práctica Clínica
Para el diagnóstico, atención integral y seguimiento
de niños y niñas con diagnóstico de Asma.*

Guía No. 01

ISBN: 978-958-8838-46-5
Bogotá, Colombia
Abril de 2013

Nota legal

Con relación a la propiedad intelectual debe hacerse uso de lo dispuesto en el numeral 13 de la convocatoria 500 del 2009 y la cláusula DECIMO TERCERA -PROPIEDAD INTELECTUAL “En el evento en que se llegaren a generar derechos de propiedad intelectual sobre los resultados que se obtengan o se pudieran obtener en el desarrollo de la presente convocatoria y del contrato de financiamiento resultante de ella, estos serán de COLCIENCIAS y del Ministerio de Salud y Protección Social”, de conformidad con el clausulado de los contratos suscritos para este efecto.



ALEJANDRO GAVIRIA URIBE
Ministro de Salud y Protección Social

FERNANDO RUÍZ GÓMEZ
Viceministro de Salud Pública y Prestación de Servicios

NORMAN JULIO MUÑOZ MUÑOZ
Viceministro de Protección Social

GERARDO BURGOS BERNAL
Secretario General

JOSÉ LUIS ORTÍZ HOYOS
Jefe de la Oficina de Calidad



CARLOS FOSECA ZÁRATE
Director General

PAULA MARCELA ARIAS PULGARÍN
Subdirectora General

ARLEYS CUESTA SIMANCA
Secretario General

ALICIA RÍOS HURTADO
Directora de Redes de Conocimiento

CARLOS CAICEDO ESCOBAR
Director de Fomento a la Investigación

VIANNEY MOTAVITA GARCÍA
Gestora del Programa de Salud en Ciencia, Tecnología e Innovación



Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

HÉCTOR EDUARDO CASTRO JARAMILLO
Director Ejecutivo

AURELIO MEJÍA MEJÍA
Subdirector de Evaluación de Tecnologías en Salud

IVÁN DARÍO FLÓREZ GÓMEZ
Subdirector de Producción de Guías de Práctica Clínica

DIANA ESPERANZA RIVERA RODRÍGUEZ
Subdirectora de Participación y Deliberación

RAQUEL SOFÍA AMAYA ARIAS
Subdirección de Difusión y Comunicación



GRUPO DESARROLLADOR DE LA GUÍA

CARLOS E. RODRÍGUEZ MARTÍNEZ

Neumólogo pediatra
Asociación Colombiana de Neumología
Pediátrica
Profesor Asociado Universidad Nacional
de Colombia
Líder, GAI de asma en niños

ÉLIDA DUEÑAS MESA

Neumóloga pediatra
Fundación Neumológica Colombiana -
Asociación Colombiana de Neumología
Pediátrica
Líder, GAI de asma en niños

RODOLFO DENNIS VERANO

Neumólogo internista
Epidemiólogo clínico
Asesor nacional, GAI de asma

ENTIDADES PARTICIPANTES:

Asociación Colombiana de Neumología
Pediátrica
Asociación Colombiana de Asma, Alergia
e Inmunología
Sociedad Colombiana de Pediatría
Universidad de La Sabana
Instituto de Efectividad Clínica y
Sanitaria

Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica

IVÁN STAND
CATALINA VÁSQUEZ
CARLOS RODRÍGUEZ
JOSÉ MIGUEL ESCAMILLA
WILLIAM PARRA
CAROLINA CASTILLO
RAINNIERY ACUÑA

Asociación Colombiana de Asma, Alergia e Inmunología

RODOLFO JALLER
MARÍA CLAUDIA ORTEGA
ALFONSO CEPEDA

Sociedad Colombiana de Pediatría

MARÍA BELÉN TOVAR

Universidad de La Sabana

ÉLIDA DUEÑAS
JENNY JURADO

Medicina General

PAOLA PÁEZ

Enfermería

SONIA RESTREPO

Fisioterapia-Terapia Respiratoria

LEIDY NIETO

Estudiantes en entrenamiento

CAROL GODOY
VANESSA MOSSALI

Sicopedagogía

JENNY GONZÁLEZ

Representante de la comunidad de pacientes con asma

GLORIA PATRICIA DÍAZ

Coordinadora operativa

MÓNICA SOSSA
MÉDICA INTERNISTA, EPIDEMIÓLOGA

SOCIEDADES CIENTÍFICAS PARTICIPANTES:

Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica
Asociación Colombiana de Asma, Alergia e Inmunología
Sociedad Colombiana de Pediatría
Universidad de La Sabana
Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria



Intereses

Los autores de estas Guía Atención Integral de Asma no tuvieron ningún tipo de conflicto de interés al realizar este documento.

Contenido

1. INTRODUCCIÓN	17
1.1 Por qué hacer una guía de atención integral	17
1.1.1 Responsabilidades y financiación	21
1.2 Miembros del grupo desarrollador de la guía	22
1.2.1 Participación de pacientes y cuidadores	23
1.3 Objetivos	23
1.4 Población	24
1.5 Aspectos clínicos centrales	24
1.5.1 Desarrollo o adaptación de la guía de atención integral de asma pediátrica	24
1.5.2 Aspectos clínicos no cubiertos por la guía	25
1.6 Protocolo de búsqueda de la revisión sistemática de literatura sobre el tratamiento del asma en pediatría	26
2. RECOMENDACIONES CLÍNICAS	28
2.1 Diagnóstico	28
2.2 Alta probabilidad de asma	31
2.3 Baja probabilidad de asma	31
2.4 Probabilidad intermedia de asma.	31
2.4.1 Probabilidad intermedia con obstrucción de la vía aérea en la espirometría (VEF ₁ /CVF<80 %).	32
2.4.2 Probabilidad intermedia sin obstrucción de la vía aérea en la espirometría.	33
2.4.3 Niños con probabilidad intermedia de asma que no pueden realizar la espirometría	33
2.5 Cuando sospechar que no es asma	34

2.6 Pruebas de función pulmonar	35
2.6.1 Flujo espiratorio pico	35
2.6.2 Espirometría	37
2.6.3 Prueba de broncomotricidad con metacolina	37
2.6.4 Prueba de broncomotricidad con ejercicio	38
2.6.5 Medición de resistencia de las vías aéreas	38
2.7 Ayudas diagnósticas	39
2.7.1 Radiografía de tórax	39
2.7.2 Medidas de inflamación de la vía aérea	40
2.7.3 Eosinófilos en esputo	40
2.7.4 Concentración de óxido nítrico exhalado	41
2.7.5 Pruebas de punción	41
2.8 Tratamiento de prueba como instrumento diagnóstico	43
3. SEGUIMIENTO	52
3.1 Control de signos y síntomas	53
3.2 Monitorización de la función pulmonar	53
3.3 Supervisión de la calidad de vida	54
3.4 Control de las exacerbaciones	54
3.5 Seguimiento de la farmacoterapia para medir cumplimiento y potenciales efectos secundarios	54
3.6 Seguimiento con biomarcadores	54
3.7 Supervisión de la comunicación paciente-proveedor y satisfacción del paciente	55
4. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO	56
4.1 Profilaxis primaria	56
4.1.1 Evitar aeroalérgenos	56
4.1.2 Sensibilización a los alimentos	57
4.1.3 Lactancia materna	58
4.1.4 Fórmulas de leche infantil modificadas	58
4.1.5 Interrupción de la lactancia	58
4.1.6 Suplemento nutricional	59
4.1.7 Otros nutrientes	60

4.1.8 Exposición microbiana	60
4.2 Profilaxis secundaria	61
4.2.1 Control del polvo casero	61
4.2.2 Otros alérgenos	62
4.2.3 Exposición al humo de cigarrillo	64
4.2.4 Contaminación ambiental	66
4.2.5 Inmunoterapia	66
4.2.6 Manipulación alimentaria	69
4.3 Medicina alternativa y complementaria	72
4.3.1 Homeopatía	72
4.3.2 Acupuntura	73
4.3.3 Hierbas y medicina tradicional china	74
4.3.4 Yoga y respiración Buteyko	74
4.3.5 Hipnosis y terapias de relajación	75
5. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO (fig.2, fig. 3)	77
5.1 Objetivos del tratamiento	77
5.2 Directrices para iniciar la terapia farmacológica	78
5.3 Escalón 1: asma leve intermitente	79
5.4 Escalón 2: introducción de la terapia de control	80
5.4.1 Indicaciones de los medicamentos de control	80
5.4.2 Selección del tratamiento de control	86
5.4.3 Eficacia comparativa	87
5.4.4 Efectos secundarios derivados del uso de corticoesteroides inhalados	89
5.5 Otras terapias controladoras	90
5.5.1 Antileucotrienos.	91
5.5.2 Cromonas.	91
5.5.3 Teofilinas.	92
5.5.4 Los antihistamínicos y el ketotifeno.	92
5.5.5 Agonistas beta 2 de acción prolongada.	92
5.5.6 Inhaladores combinados	93
5.6 Escalón 3: terapia combinada	93
5.6.1 Cuándo usar un segundo medicamento de control	93
5.6.2 Criterios para la introducción de una terapia combinada	94
5.6.3 Terapia combinada	94

5.7 Escalón 4: deficiente control del asma con dosis moderadas de corticosteroides inhalados y terapia adicional: adición de un tercer medicamento	95
5.8 Escalón 5: uso continuo o frecuente de corticosteroides orales	96
5.8.1 Efectos secundarios, tratamiento y prevención de los corticosteroides sistémicos	96
5.9 Otros tratamientos	97
5.9.1 Anticuerpo monoclonal anti-IgE: omalizumab	97
5.10 Reducción escalonada de la terapia (step-down)	98
 6. ASMA AGUDA	 103
6.1 Factores predictores de asma fatal o casi fatal	103
6.2 Clasificación de la gravedad de las crisis de asma en niños	103
6.3 Tratamiento inicial de las crisis de asma en niños mayores de dos años (anexo a, b)	107
6.4 Tratamientos de segunda línea para las crisis de asma en niños mayores de 2 años	111
6.5 Asma aguda en menores de 2 años(Anexo C)	114
 7. TERAPIA RESPIRATORIA: INHALADORES	 115
 8. SIBILANCIAS Y ASMA EN PREESCOLARES	 118
8.1 Fenotipos	118
8.1.1 Fenotipo e índice de predicción de asma	121
8.2 Tratamiento	121
8.2.1 Preescolares con episodios de sibilancias por virus	122
8.2.2 Preescolares con episodios de sibilancias por múltiples desencadenantes	124
 9. ASMA EN ADOLESCENTES	 125
 10. ASMA DE DIFÍCIL MANEJO	 128



10.1 Definición y valoración de asma difícil	128
10.2 Factores que contribuyen al asma difícil	128
11. EDUCACIÓN EN ASMA	130
11.1 Objetivos de la educación en asma	131
11.2 Características de un programa de educación en asma	131
11.3 Contenidos de un plan escrito de automanejo del asma	134
11.4 Componentes del programa de automanejo	136
11.5 Recurso humano: grupos interdisciplinarios	140
11.6 Lugar de la actividad educativa en un programa de automanejo	140
11.7 Implementación de los programas de automanejo (estrategias)	141
11.8 Estrategias de comunicación	141
11.9 Intervenciones para mejorar el cumplimiento del tratamiento	142
11.10 Consultas de seguimiento (518)	143
11.11 Visitas domiciliarias	144
11.12 Buenas prácticas	145
11.13 Educación médica continua para el equipo de salud en asma, divulgación y aplicación de las guías recomendadas de práctica clínica de asma	145
11.14 Decisión clínica compatible	145
11.15 Objetivos por desarrollar con los cuidadores o familiares del paciente con asma	145
11.16 Recomendaciones generales	146
12. ANALISIS DE COSTO-UTILIDAD DE LOS ESTEROIDES INHALADOS DISPONIBLES EN COLOMBIA	149
13. BIBLIOGRAFÍA	151



Tablas

Tabla 1. Prevalencia de síntomas de asma en el último año por sexo, edad y ciudad, Colombia, 1988-1999 (n=6.507) (3).....	20
Tabla 2. Prevalencia de síntomas de asma en el último año por sexo, edad,y ciudad, Colombia, 2009-2010 (n=5.978) (4).....	21
Tabla 3. Graduación de la “evidencia” y los grados de recomendación	26
Tabla 4. Cuadro clínico que aumenta la probabilidad de asma	28
Tabla 5. Índice de predicción de asma	30
Tabla 6. Sospecha clínica para considerar diagnósticos alternativos en niños con sibilancias.....	34
Tabla 7. Resumen de las herramientas disponibles para la valoración del asma..	46
Tabla 8. Clasificación de la gravedad del asma en niños de 0 a 4 años.....	82
Tabla 9. Clasificación de la gravedad del asma en niños de 5 a 11 años	83
Tabla 10. Clasificación de la gravedad del asma en niños de 12 años o mayores y en adultos.....	84
Tabla 11. Estados de control del asma	85
Tabla 12. Dosificación de corticosteroides inhalados en niños	88
Tabla 13. Criterios para clasificar a los pacientes con crisis o exacerbaciones de asma	103



Figuras

Figura 1. Enfoque diagnóstico del niño con sospecha de asma	45
Figura 2 . Manejo escalonado en niños entre los 5-12 años.....	101
Figura 3. Manejo escalonado en niños menores de 5 años.....	102



Anexos

Anexo A. Manejo del asma aguda en niños en urgencias.	190
Anexo B. Manejo del asma aguda en el hospital	191
Anexo C. Manejo del asma aguda en niños menores de 2 años.....	192
Anexo D- Evaluación económica de tratamientos de segunda línea en asma en niños en Colombia.....	193

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Por qué hacer una guía de atención integral

El asma es una de las enfermedades crónicas más frecuentes de la infancia. A pesar de los muchos avances en el conocimiento de su fisiopatología y su tratamiento, aún hoy se acompaña de una morbilidad y una mortalidad muy significativas y representa un problema muy importante en términos de calidad de vida y costos de atención (1-3).

A nivel mundial, afecta a cerca de 300 millones de personas, su prevalencia varía entre 2 y 20 % y su mortalidad se estima en 250.000 muertes al año. La Organización Mundial de La Salud (OMS) calcula que al año se pueden perder 15 millones de años de vida sana por discapacidad por asma (1, 4)

De los indicadores epidemiológicos y clínicos básicos que comúnmente se utilizan para describir la salud de la población (5), la prevalencia del asma ha sido la mejor estudiada en Colombia. Esto ha sido posible gracias a la estandarización de la metodología de estos estudios lograda por la iniciativa ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) (6) en un número significativo de países en el mundo, incluido Colombia. En los últimos 12 años se han publicado varios artículos sobre la prevalencia urbana del asma en Colombia con metodología ISAAC, uno en seis ciudades colombianas tanto en adultos como en niños (7), y otro similar en las mismas seis ciudades, próximo a publicarse (8). Además, se han publicado datos para Bogotá, Medellín y Barranquilla, con excelente precisión estadística en los grupos de edad recomendados por ISAAC, de 6 a 7 y de 13 a 14 años (3, 9).

Los dos primeros estudios reportan que, en general, la prevalencia del asma en Colombia tiende a ser moderada cuando se compara con la experiencia internacional, aunque en la última década parece estar en aumento (tablas 1 y 2). Estas cifras tienden a ser mayores que las presentadas por la Encuesta Nacional de Salud en Colombia del 2007, en la cual la prevalencia de asma 'alguna vez en la vida' fue menor de 5 % (10). Si son significativas (estos dos estudios tuvieron algunas diferencias metodológicas por lo que se debe tener cautela en su comparación), estas diferencias pueden estar dadas más por el aumento en el grupo de edad de 5 a 17 años y en adultos. De igual forma, las diferencias pueden también deberse al aumento en ciudades donde la prevalencia era anteriormente relativamente baja (Barranquilla, Bogotá y Cali), con estabilización o sin descenso significativo en las otras tres ciudades. Esta tendencia de Colombia hacia el aumento de la prevalencia del asma es compartida con otros países en Latinoamérica; en países en donde la primera encuesta ISAAC encontró bajas prevalencias urbanas de asma, como Argentina, Chile y México, la nueva medición mostró uniformemente claras tendencias al alza (6).

El aumento de la prevalencia de las enfermedades es función directa de la incidencia de las mismas, de su duración promedio, o de ambas. A pesar de que no hay datos en Colombia que dilucidan lo anterior, es interesante especular cuáles son los factores y las relaciones causales, ambientales y genéticas, que pueden influir en este aumento. Aunque todavía esto necesita mayor investigación en Colombia, hay varios estudios que han explorado estas relaciones. Existen factores de riesgo identificados en el estudio realizado en Bogotá en el 2002, que pueden estar en aumento y si se encuentran asociados con la expresión del asma, pudieran explicar en parte estos hallazgos. Este es el caso de factores tales como el mayor tiempo de permanencia de los niños en la vivienda, el sedentarismo, las mascotas en el hogar y el uso frecuente de medicamentos como analgésicos y antibióticos. Algunos de estos factores hablan de mayor atopia, y en los dos estudios de las seis ciudades colombianas se encontraron altos niveles de atopia en sujetos asmáticos, y en el segundo estudio, también en controles sin asma (40 %). Una explicación pudiera ser la exposición a helmintos en las edades tempranas en la vida, principalmente *Ascaris lumbricoides* (11). Esto puede ser importante en el trópico colombiano, donde la exposición crónica a alérgenos de ácaros y nematodos pueden inducir respuestas atópicas cruzadas (12). Sin embargo, es probable que el asma en Colombia pueda aumentar simultáneamente a expensas de los fenotipos atópicos y no atópicos, como parece ser posible en Latinoamérica (13, 14).

No hay, sin embargo, una relación directa entre el aumento de la prevalencia del asma y la muerte asociada con ella. Los estudios ecológicos han demostrado que no necesariamente las regiones del mundo con mayor prevalencia de asma son las que mayor mortalidad tienen, como es el caso actual de Nueva Zelanda (4). Un estudio en Latinoamérica mostró en forma comparativa la mortalidad por asma hace más de una década, pero es probable que la muestra no hubiera representado la realidad nacional (15). En este estudio, Colombia participó con las tasas de muerte de los departamentos de Bolívar y Atlántico para el período 1986-1990, y se encontró que la muerte atribuible al asma, ajustada para la población de 5 a 34 años, era de 0,33 por 100.000 habitantes, la cual está dentro de lo esperado internacionalmente en los últimos 20 años.

Se necesitan más investigaciones y estudios en Colombia y en la región sobre la prevalencia del asma en el ámbito rural, así como sobre los factores de riesgo asociados a la modernización y la urbanización, y las interacciones genético-ambientales (16-18). De igual forma, se necesita más información sobre la mortalidad y la real carga de la enfermedad por asma, y su impacto sobre la calidad de la vida y los costos sociales, información virtualmente inexistente. Finalmente, los aspectos del manejo actual del asma, la observancia de las guías de manejo y los factores pronósticos para el asma grave requieren mayor atención (19).

El estudio AIRLA (Asthma Insights and Reality in Latin America) demostró que solamente el 2,4 % de los pacientes con asma cumplía todos los criterios

correspondientes a un control total del asma (20). Aunque 37 % de los participantes en el estudio refirió haber sido tratados con algún medicamento, solamente 6 % utilizaba corticosteroides inhalados (piedra angular del tratamiento). El 58 % de los niños había faltado al colegio y 31 % de los adultos había faltado al trabajo debido al asma (20).

Los niveles actuales de control del asma en América Latina están lejos de los objetivos especificados por las guías internacionales para el manejo del asma y, en muchos aspectos, como el cuidado y el control de la enfermedad, se observan las mismas carencias que en otras áreas del mundo (21).

Gran parte de la morbilidad y la mortalidad prevenibles producidas por el asma se deben a la demora en buscar o en obtener atención médica oportuna, negación del diagnóstico de asma, creencias erróneas sobre su naturaleza y tratamiento o un manejo inadecuado de la enfermedad. Esto último está asociado a la ausencia de conocimiento sobre el diagnóstico y el tratamiento del asma por falta de guías o de normas locales basadas en información o datos disponibles (evidence), con soluciones prácticas para la atención del asma que incluyan factores regionales los cuales influyen en la elección y el cumplimiento del tratamiento prescrito.

Las guías de atención integral brindan a los trabajadores de la salud la oportunidad de mejorar la toma de decisiones clínicas, de facilitar el trabajo en equipo, de incrementar su conocimiento basado en la información o datos disponibles (evidence) y de reducir la variabilidad en la práctica, logrando un impacto positivo en el manejo integral del niño asmático y reduciendo los costos para el sistema de salud. Pueden ser herramientas efectivas tanto para cambiar el proceso asistencial como para mejorar los resultados.

Hasta el momento, en Colombia, no existen unas guías de práctica clínica basadas en la información o en los datos disponibles (evidence) y con graduación de las recomendaciones para nuestro medio.

La alta prevalencia de esta enfermedad asociada a la falta de control justifica adelantar investigaciones y elaborar guías de práctica clínica basadas en la información o en los datos disponibles (evidence) que incluyan aspectos regionales (clínicos y fármaco-económicos) de Colombia y graduación de las recomendaciones no solo basadas en la calidad de la evidencia, sino también haciendo consideraciones sobre la utilización de los recursos y preferencias del paciente. En ausencia de investigación clínica local, cualquier guía nacional debe basarse en las guías internacionales, y su adaptación a la situación local tiene la expectativa de lograr el mejor costo-beneficio de cada uno de los resultados.

En este sentido, creemos que la elaboración de una guía sobre asma por parte de un equipo multidisciplinario con experiencia en la metodología de la elaboración e implementación de guías de atención integral en el manejo de asma y con un profundo conocimiento del medio local y de las barreras existentes, puede ayudar a obtener un buen instrumento y contribuir a que la implementación

del mismo se realice de forma más efectiva ajustándose a las circunstancias locales.

Tabla 1. Prevalencia de síntomas de asma en el último año por sexo, edad y ciudad, Colombia, 1988-1999 (n=6.507) (3)

	n	Sí	%	IC 95%
Edad (años)				
1 a 4	728	169	23,2	(20,1-26,3)
5 a 11	872	101	11,6	(9,5-13,7)
12 a 18	1.361	140	10,3	(8,7-11,9)
19 a 59	3.543	269	7,6	(6,7-8,5)
Sexo				
Hombre	2.648	263	9,9	(8,8-11,0)
Mujer	3.859	416	10,8	(9,8-11,8)
Total ^a	6.507	679	20,7	(9,7-11,1)
Ciudad				
Barranquilla	1.014	82	8,1	(6,4-9,8)
Bogotá	2.063	194	9,4	(8,1-10,7)
Cali	973	104	10,7	(8,8-12,6)
Bucaramanga	626	72	11,5	(9,0-14,0)
San Andrés	804	94	11,7	(9,5-13,9)
Medellín	1.023	133	13	(10,9-15,1)

IC: intervalo de confianza; ^c Ajustado por edad, sexo

Tabla 2. Prevalencia de síntomas de asma en el último año por sexo, edad, y ciudad, Colombia, 2009-2010 (n=5.978) (4)

	n	Sí	% ^a	IC 95% ^b	
Edad (años)					
1 a 4	466	90	18,98	15,18	22,78
5 a 17	1.486	256	16,78	11,30	22,26
18 a 59	4.026	401	9,68	8,69	10,66
Sexo					
Hombre	2.370	298	12,13	9,41	14,86
Mujer	3.608	448	12,07	10,47	13,67
Ciudad					
Barranquilla	700	119	14,52	11,85	17,19
Bogotá	2.392	281	11,35	9,43	13,27
Cali	1.021	133	13,35	10,98	15,72
Bucaramanga	453	72	13,95	10,00	17,89
San Andrés	401	42	11,70	7,38	16,02
Medellín	1.011	99	11,63	5,20	18,06
Global ^c	5.978	747	12,10	10,54	13,66

^a Porcentaje ponderado; ^b IC: intervalo de confianza; ^c Ajustado por edad, sexo y ciudad

1.1.1 Responsabilidades y financiación

El Ministerio de Salud y de la Protección Social encargó a la Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica (ACNP) el desarrollo de una guía de atención integral sobre el asma en pediatría. La guía de atención integral establece recomendaciones basadas en la mejor información y datos clínicos disponibles y en la racionalización del gasto.

La presente guía proporciona recomendaciones para el manejo de los pacientes pediátricos con asma por parte de médicos generales y especialistas en Neumología Pediátrica, Pediatría, Inmunología y Alergia, y Medicina Familiar. Además, brinda recomendaciones a profesionales de las siguientes áreas: Enfermería (promotoras de salud, auxiliares de enfermería, enfermeras jefe) Terapia Respiratoria, Terapia Física, Educación en Asma, Licenciatura en Educación, promotores y redes de apoyo.

La guía de atención integral sintetiza la mejor información existente y necesaria para hacer recomendaciones sobre la prevalencia, el curso clínico, el diagnóstico, el tratamiento no farmacológico (profilaxis primaria, profilaxis secundaria), el tratamiento farmacológico (terapia crónica, tratamiento de las crisis o exacerbaciones), el seguimiento y el pronóstico de asma en pacientes

pediátricos.

Las guías de atención integral del Ministerio de Salud y de la Protección Social son la referencia para la aplicación de los procesos en los tres niveles de atención como se define en el ámbito asistencial del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) en Colombia. Las declaraciones contenidas para cada proceso reflejan la información científica utilizada durante el tiempo en que fueron preparadas.

1.2 Miembros del grupo desarrollador de la guía

El Grupo Desarrollador de la Guía es un grupo multidisciplinario que garantiza que todas las áreas del conocimiento pertinentes de la enfermedad estén representadas y que toda la información científica sea localizada y evaluada en forma crítica.

El Grupo Desarrollador de la Guía estuvo conformado por:

- el líder del grupo,
- los profesionales clínicos,
- los expertos en economía de la salud,
- los pacientes y los cuidadores, y
- los expertos técnicos.

El Grupo Desarrollador de la Guía estuvo liderado por dos neumólogos pediatras, uno de ellos con maestría en Epidemiología Clínica y un epidemiólogo clínico como asesor metodológico.

Los profesionales clínicos fueron siete médicos pediatras con posgrado en Neumología Pediátrica, tres médicos pediatras con posgrado en Inmunología y Alergia, un médico pediatra con maestría en Epidemiología Clínica, un médico general con especialización en Epidemiología Clínica, un estudiante de pregrado, un estudiante de posgrado en Pediatría General con orientación en Neumología Pediátrica, una enfermera con especialización en Epidemiología Clínica, una pedagoga infantil, una fisioterapeuta y un miembro de la comunidad.

Tanto los líderes del grupo como los expertos clínicos son neumólogos pediatras y miembros activos de la Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica (ACNP). La ACNP es una organización sin ánimo de lucro, de carácter científico y que propende por el bienestar respiratorio del niño. La ACNP tiene como fortaleza el haber desarrollado y publicado durante los años 2002 y 2003 seis guías de práctica clínica de diferentes enfermedades respiratorias pediátricas, entre ellas, el asma.

Otras entidades incluidas en el grupo desarrollador fueron: la Universidad de La Sabana con su Grupo de Investigación en Enfermedades Prevalentes de la Infancia, la Sociedad Colombiana de Pediatría y la Sociedad Colombiana de Alergia, Inmunología y Asma Pediátrica.

Igualmente, el Grupo Desarrollador de la Guía estableció una alianza estratégica con el Instituto de Efectividad Clínica Sanitaria (IECS) de Buenos Aires (Argentina), institución independiente no gubernamental, sin ánimo de lucro. El IECS es un grupo de expertos en evaluaciones económicas de medicamentos y tecnologías sanitarias que participó en el proceso de la elaboración de las evaluaciones económicas –estudios de costo-efectividad y de costo-utilidad– contenidas en la GAI y en la definición del alcance de dichas evaluaciones.

1.2.1 Participación de pacientes y cuidadores

Para representar la visión de los pacientes y de sus cuidadores se incluyeron en el Grupo Desarrollador de la Guía niños asmáticos y familiares o cuidadores no profesionales de niños asmáticos, que participaron en todos los procesos de consenso del grupo. Estos niños asmáticos y sus familiares o cuidadores no profesionales, son personas que forman parte de ASMAIRE INFANTIL programa especial de la Fundación Neumológica Colombiana, dedicada a la atención integral, rehabilitación y educación del niño con asma.

1.3 Objetivos

- Hacer recomendaciones basadas en la “evidencia” para el diagnóstico y el manejo del asma en niños menores de 18 años, que le ayuden al médico a tomar las decisiones apropiadas frente al manejo de sus pacientes con asma.
- Crear parámetros de referencia a los prestadores de salud para un manejo apropiado de la enfermedad respetando la autonomía médica y la variación individual del manejo.
- Fijar parámetros de referencia a los padres y niños con asma sobre el manejo adecuado de la enfermedad.
- Disminuir la heterogeneidad injustificada en la práctica clínica del asma en pediatría, tanto en su aproximación diagnóstica como en el uso de las diferentes alternativas terapéuticas disponibles en la actualidad.
- Disminuir la brecha entre el manejo propuesto por las recomendaciones basadas en la “evidencia”, realizadas en contextos diferentes al nuestro, y el manejo viable de la práctica clínica real en nuestro medio.
- Establecer el costo-efectividad de la implementación de distintas opciones terapéuticas para el tratamiento de los pacientes pediátricos asmáticos.
- Establecer los lineamientos mediante el desarrollo e implementación de la guía de atención integral basada en la “evidencia” para intentar disminuir los costos directos e indirectos del asma, determinados por el deficiente control de la enfermedad.

- Establecer parámetros de atención clínica que puedan servir como base para el mejoramiento continuo de la calidad.

1.4 Población

Grupos que se consideran

Esta guía considera los siguientes grupos de pacientes:

- a. pacientes con edades comprendidas entre los 5 y los 18 años con síntomas sugestivos o diagnóstico clínico de asma bronquial, independiente de la gravedad o grado de control de la enfermedad;
- b. pacientes menores de 5 años con sibilancias recurrentes con los fenotipos denominados pacientes con episodios de sibilancias inducidas por virus o por múltiples desencadenantes, y
- c. pacientes con asma, sibilancias inducidas por virus o sibilancias de múltiples desencadenantes que presenten crisis o agudizaciones de obstrucción bronquial.

Grupos que no se tienen en cuenta

En esta guía no se contemplan los pacientes con las siguientes características:

- a. asma en pacientes mayores de 18 años,
- b. manejo del asma en la unidad de cuidados intensivos,
- c. asma ocupacional y
- d. primer episodio de sibilancias en un lactante menor de 1 año sin historia clínica sugestiva de asma.

1.5 Aspectos clínicos centrales

1.5.1 Desarrollo o adaptación de la guía de atención integral de asma pediátrica

La guía de atención integral sintetiza la mejor información o datos (evidence) existentes, necesarios para hacer recomendaciones sobre la prevalencia, el curso clínico, el diagnóstico, el tratamiento no farmacológico (profilaxis primaria, profilaxis secundaria), el tratamiento farmacológico (terapia crónica, tratamiento de las crisis o exacerbaciones), el seguimiento y el pronóstico de asma en pacientes pediátricos.

Esta guía referencia, actualiza y amplía las recomendaciones de guías de atención integral publicadas anteriormente [British Thoracic Society (BTS),

National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP)], evaluación de tecnologías sanitarias y otras disponibles que se consideraron apropiadas de tener en cuenta. Con base en lo anterior y con la aplicación de la matriz de decisión – adaptación o desarrollo de novo de guías de práctica clínica– se decidió adaptar para Colombia las guías de atención integral de la BTS y el NAEPP, tomando como prioritaria para la adaptación la guía de atención integral de la BTS; en el área de terapia respiratoria e inhaloterapia, las preguntas se respondieron de novo por no encontrar la mejor información (evidence) y aplicabilidad para nuestro medio.

Esta guía de práctica clínica tiene cuatro productos finales :

1. la guía de práctica clínica completa;
2. la guía de práctica clínica, versión resumida; contiene todas las recomendaciones clínicas y económicas de la completa; está dirigida a los trabajadores del sistema de salud y a las entidades del SGSSS;
3. la guía de práctica clínica, versión rápida, con formato práctico para el usuario, algoritmos simples; recomendaciones con ajustes dependiendo de la audiencia, y
4. la guía de práctica clínica para padres y pacientes.

Estas versiones se pueden consultar en la página web del Ministerio de Salud y Protección Social y en la de la Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica.

1.5.2 Aspectos clínicos no cubiertos por la guía

1. Métodos diagnósticos no disponibles en la actualidad en nuestro país que no son relevantes para el diagnóstico y que no han demostrado un adecuado perfil de costo-efectividad en otros países.
2. Opciones terapéuticas no disponibles en la actualidad en nuestro país que no han demostrado ser eficaces, ni tener un adecuado perfil de costo-efectividad en otros países.

Soporte para auditoría en la guía

La guía de atención integral será revisada cada año en la sección de tratamiento. Las demás secciones se revisarán y actualizarán cada 2 años, a menos que sea necesario por el advenimiento de nuevos métodos diagnósticos.

Esta guía de práctica clínica está actualizada a febrero de 2012.

Información adicional

Esta información está disponible como archivo en formato pdf en el sitio web del Ministerio de Salud y Protección Social y de la Asociación Colombiana de

Neumología Pediátrica.

1.6 Protocolo de búsqueda de la revisión sistemática de literatura sobre el tratamiento del asma en pediatría

Se hicieron búsquedas sistemáticas de la literatura científica para identificar los estudios publicados en fechas posteriores a las abarcadas por las estrategias de búsqueda de las dos guías de atención integral que se adaptaron para desarrollar la colombiana de los siguientes seis tópicos: esteroides inhalados, esteroides inhalados más broncodilatadores de acción prolongada, antileucotrienos, inmunoterapia, terapia física y terapia respiratoria. Las bases de datos electrónicas en las que se llevaron a cabo las búsquedas, las palabras clave y los conectores utilizados para hacer las búsquedas, el número de referencias identificadas con cada una de ellas, el número de estudios revisados en texto completo, y las plantillas de lectura crítica del SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) para cada tipo de estudio que se consideró elegible, se pueden consultar en la versión completa de la presente guía de atención integral.

Tabla 3. Graduación de la “evidencia” y los grados de recomendación

Niveles de evidencia	
1 ⁺⁺	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas o experimentos clínicos de asignación aleatoria con muy baja posibilidad de sesgo
1 ⁺	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas o experimentos clínicos de asignación aleatoria con baja posibilidad de sesgo
1 ⁻	Metaanálisis, revisiones sistemáticas o experimentos clínicos de asignación aleatoria con alta posibilidad de sesgo
2 ⁺⁺	Revisiones sistemáticas de la literatura de alta calidad de estudios de casos y controles o de cohortes
2 ⁺⁺	Estudios de casos y controles o de cohorte de alta calidad con muy baja probabilidad de confusión o sesgo, y una alta probabilidad de mostrar una relación causal
2 ⁺	Estudios de casos y controles o de cohorte bien realizados con una baja probabilidad de confusión o sesgo, y una probabilidad intermedia de mostrar una relación causal
2 ⁻	Estudios de casos y controles o de cohorte con alta probabilidad de confusión

o sesgo, y una alta probabilidad de mostrar una relación que no es causal	
3 Estudios no analíticos, por ejemplo, reportes de casos o series de casos	
4 Opinión de expertos	
Grados de recomendación	
Nota: Los grados de recomendación se basan en la la calidad de la evidencia que sustenta dicha recomendación. No se relacionan con la importancia clínica de la recomendación	
A	Al menos, un metaanálisis, revisión sistemática o ECA calificado como 1 ⁺⁺ , y directamente aplicable a la población blanco, o evidencia compuesta principalmente por estudios calificados como 1 ⁺⁺ , directamente aplicables a la población blanco y que muestren coherencia en sus resultados
B	“Evidencia” que incluye estudios calificados como 2 ⁺⁺ , directamente aplicables a la población blanco, y que muestren coherencia en sus resultados, o “evidencia” extrapolada de estudios calificados como 1 ⁺⁺ o 1 ⁺
C	“Evidencia” que incluye estudios calificados como 2 ⁺ , directamente aplicables a la población blanco y que muestren coherencia en sus resultados, o “evidencia” extrapolada de estudios calificados como 2 ⁺⁺
D	Nivel de evidencia 3 o 4, o “evidencia” extrapolada de estudios calificados como 2 ⁺
Puntos de buena práctica	
√	Recomendación basada en la mejor práctica clínica del grupo que desarrolla la guía

Para la graduación de la evidencia y recomendaciones de la GAI de asma para Colombia se utilizó el sistema de graduación de la metodología SIGN.

Las recomendaciones se presentaran en cuadros con el grado de recomendación de acuerdo a la información (evidencia) encontrada.

Recomendación	Grado A, B, C, D, √
----------------------	--------------------------------------

2. RECOMENDACIONES CLÍNICAS

2.1 Diagnóstico

El diagnóstico de asma es clínico, aunque no hay una definición estandarizada del tipo, seriedad o frecuencia de los síntomas. La ausencia de un método de referencia significa que no es posible hacer recomendaciones claras basadas en la información (evidence) sobre cómo hacer el diagnóstico.

Debido a que dos de las principales características del asma, la limitación al flujo aéreo y la inflamación de la vía aérea, no se pueden valorar de manera rutinaria en niños (22), especialmente en preescolares, el diagnóstico de asma en pediatría es eminentemente clínico. Los pacientes con esta enfermedad tienen una presentación heterogénea, y los signos y síntomas pueden variar de paciente a paciente y con el transcurso del tiempo.

Tabla 4. Cuadro clínico que aumenta la probabilidad de asma

La presencia de más de uno de los siguientes síntomas y signos: tos, sibilancias, dificultad respiratoria y opresión torácica, en especial si los síntomas:

- son frecuentes y recurrentes (24);
- empeoran en la noche o en las madrugadas (25) (26) (27);
- se desencadenan o empeoran con el ejercicio, la exposición a mascotas, el aire frío o húmedo, la risa y las emociones;
- ocurren sin necesidad de un cuadro infeccioso del tracto respiratorio superior que los acompañe (23);
- se presentan cuando hay historia personal de atopia (23) (24) (28), o historia familiar de atopia, asma o ambas (23) (29);
- se acompañan de sibilancias generalizadas a la auscultación pulmonar;
- mejoran, al igual que la función pulmonar, en respuesta a una adecuada terapia, y
- no tienen una explicación alternativa

El patrón clínico en niños en edad escolar y preescolar, se caracteriza por episodios de tos, sibilancias y dificultad para respirar, asociados con infecciones virales del tracto respiratorio superior (30).

Los hallazgos físicos que aumentan la probabilidad de asma son:

- hiperexpansión torácica, uso de músculos accesorios y deformidad del tórax;
- sibilancias o fase espiratoria prolongada durante la respiración normal, y
- dermatitis atópica, eccema o cualquier otra condición alérgica en la piel.

Debido a que la enfermedad es variable, la ausencia de estos hallazgos no excluye el diagnóstico de asma.

1. El diagnóstico de asma en niños se basa en el reconocimiento de un patrón de síntomas y signos característicos, en ausencia de un diagnóstico alternativo. Se recomienda utilizar el cuadro clínico para el diagnóstico.	B
---	---

Factores predictores

Entre los factores que aumentan la probabilidad de que un niño padezca de asma están:

1. Edad: en general, a menor edad de inicio de las sibilancias, menores probabilidades de que persistan en la edad escolar –los estudios de cohorte han encontrado los 2 años de edad como punto de corte– (31, 32). La coexistencia de atopia es un factor de riesgo para la persistencia de las sibilancias, independiente de la edad de presentación.

2. Sexo: el sexo masculino es un factor de riesgo para asma en la prepubertad, a su vez, la probabilidad de no presentar más síntomas en la adolescencia es mayor en niños que en niñas (32-34). El sexo femenino es un factor de riesgo para la persistencia del asma en la transición de la infancia a la vida adulta (35) (36).

3. Gravedad y frecuencia de los episodios previos de sibilancias: los episodios frecuentes y graves de sibilancias en la niñez se asocian con persistencia de sibilancias recurrentes en la adolescencia (24, 29) (32, 37) (38, 39).

4. Coexistencia de enfermedad atópica: la dermatitis atópica, la rinitis alérgica, las pruebas cutáneas de alergia positivas, la IgE elevada específica contra trigo, clara de huevo, ácaros y pelo de gato, y un recuento elevado de eosinófilos en sangre se relacionan con la presencia, gravedad y persistencia de asma (40, 41).

5. Historia familiar de atopia: la historia familiar de atopia, en especial la presencia de atopia en la madre, es el factor de riesgo más claramente definido para el asma en la niñez y su persistencia en la edad escolar (34) (41, 42).

6. Función pulmonar anormal: la disminución persistente de la función pulmonar basal y la hiperreacción bronquial durante la niñez se asocian con la presencia de asma en la vida adulta (36).

7. Índice predictor de asma: como ayuda para identificar a preescolares con sibilancias recurrentes con alto riesgo de desarrollar síntomas persistentes de asma, se han desarrollado los denominados índices predictores de asma, de los

cuales, uno de los más utilizados es el descrito por Castro-Rodríguez, et al., (33) el cual combina medidas clínicas y de laboratorio fácilmente obtenibles en cualquier nivel de atención (tabla 16).

Aplicando este índice de predicción de asma a una cohorte de pacientes desde el nacimiento (cohorte respiratoria de Tucson), se determinó que los niños con un índice positivo tenían una probabilidad 2,6 a 3 veces mayor de sufrir de asma entre los 6 y los 13 años, con respecto a niños con un índice negativo. Al determinar las propiedades de este índice en un grupo de preescolares en Colombia, se concluyó que el índice puede utilizarse con confianza en nuestro país para predecir asma en preescolares con sibilancias recurrentes (43).

Tabla 5. Índice de predicción de asma

Criterio primario
Tres o más episodios de sibilancias en el último año
Criterios secundarios
I. Criterios mayores
- Tener uno de los padres con asma
- Tener dermatitis atópica
II. Criterios menores
- Diagnóstico médico de rinitis alérgica
- Sibilancias no relacionadas a infecciones virales
- Eosinofilia periférica igual o mayor de 4 %

Índice predictor de asma positivo: tres o más episodios de sibilancias de más de un día de duración en el último año con alteración del sueño, más, al menos, un criterio mayor o dos criterios menores.

Para el diagnóstico es importante utilizar un cuestionario de los síntomas actuales y su relación con el ejercicio y su frecuencia en las noches (25-27, 44). La espirometría (25-27, 44) o las pruebas de hiperreacción bronquial le aportan poco a la historia clínica para hacer el diagnóstico en niños.

Se recomienda	B
2. Focalizar el diagnóstico inicial en niños con sospecha de asma en el cuadro clínico	
3. Utilizar el índice predictor de asma en preescolares con sibilancias recurrentes en nuestro medio, para predecir alta probabilidad de presentar asma en la edad escolar y	C
4. Se sugiere considerar la edad, el sexo, la intensidad de los episodios de sibilancias, la historia familiar o	✓

personal de atopia y el índice predictor de asma, como factores indicadores de la persistencia del asma a largo plazo

En este contexto, la historia clínica y el examen físico permiten clasificar la probabilidad de presentar asma en un paciente como (figura 4):

- de alta probabilidad: el diagnóstico de asma es probable;
- de baja probabilidad: el diagnóstico de asma no es probable, y
- de probabilidad intermedia: el diagnóstico es incierto.

2.2 Alta probabilidad de asma

En los niños con una alta probabilidad de asma se recomienda pasar directamente a la prueba terapéutica. la elección inicial del tratamiento se basa en la evaluación del grado de gravedad de la enfermedad. la respuesta clínica al tratamiento se debe evaluar a los 1 o 2 meses. en este grupo, se indican los estudios complementarios si la respuesta al tratamiento es deficiente o si los pacientes tienen enfermedad grave.

5. Alta probabilidad de asma

En niños con probabilidad alta de tener asma se sugiere:

- iniciar prueba terapéutica,
- evaluar la respuesta clínica al tratamiento y
- practicar estudios complementarios para aquellos que no responden al tratamiento de prueba.

√

2.3 Baja probabilidad de asma

Este grupo corresponde a los pacientes en quienes los síntomas y signos, o los primeros estudios sugieren que el diagnóstico de asma es poco probable o indican un diagnóstico alternativo. En este grupo de pacientes se debe considerar ordenar estudios adicionales y remitir al especialista.

6. Baja probabilidad de asma

. En niños con probabilidad baja de asma se sugiere remitir al especialista para establecer el diagnóstico y considerar estudios complementarios.

√

2.4 Probabilidad intermedia de asma.

Este grupo corresponde en especial a niños menores de cuatro o cinco años, en los que en la primera consulta no hay suficientes elementos para hacer un

diagnóstico de asma, y no existe ningún indicador que sugiera la presencia de un diagnóstico alternativo. Existen varias estrategias que dependen de la frecuencia y la seriedad de los síntomas:

- Conducta expectante y valoración clínica: en los niños con sibilancias leves e intermitentes y otros síntomas respiratorios desencadenados por infecciones virales del tracto respiratorio superior, se puede indicar un tratamiento sintomático y evaluar la respuesta clínica (véase el capítulo de sibilancias y asma en preescolares).
- Prueba terapéutica y valoración clínica: la elección del tratamiento (por ejemplo, los broncodilatadores inhalados o los corticosteroides) depende de la intensidad y de la frecuencia de los síntomas. Aunque la prueba terapéutica con corticosteroides inhalados u orales se utiliza ampliamente para ayudar al diagnóstico de asma, no hay evidencia para apoyar este enfoque en los niños con sibilancias recurrentes.
- Espirometría y reversibilidad de la vía aérea: en los mayores de 5 años, las pruebas de obstrucción de la vía aérea, hiperreacción e inflamación bronquial pueden ayudar a confirmar el diagnóstico. Sin embargo, un resultado normal, cuando el niño está asintomático, no excluye el diagnóstico.

2.4.1 Probabilidad intermedia con obstrucción de la vía aérea en la espirometría ($VEF_1/CVF < 80\%$).

En los niños que pueden completar la espirometría y se detecta obstrucción de la vía aérea se debe evaluar el cambio en el volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF_1) o el flujo espiratorio pico (FEP) después de la administración de un broncodilatador inhalado, la respuesta clínica a la prueba terapéutica indicada por un tiempo específico o ambas.

7. En los niños con probabilidad intermedia que pueden realizar la espirometría y se detecta obstrucción de la vía aérea se sugiere:	
Evaluar el cambio en el volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF_1) o el flujo espiratorio pico (FEP) después de la administración de un broncodilatador inhalado, la respuesta clínica a la prueba terapéutica indicada por un tiempo específico o ambas:	
El diagnóstico de asma es probable cuando la reversibilidad es	√

significativa o el tratamiento es benéfico; en este caso, se continúa la terapia buscando la dosis mínima efectiva.	
Si no hay reversibilidad significativa o el tratamiento no aporta beneficio, se sugiere investigar otros diagnósticos.	√

2.4.2 Probabilidad intermedia sin obstrucción de la vía aérea en la espirometría.

En aquellos niños en los que no se encuentra obstrucción de la vía aérea ($VEF_1 < 80\%$ del valor predicho, relación $VEF_1/CVF < 80\%$), se debe considerar la valoración del estado alérgico, de la reversibilidad al broncodilatador (aumento mayor o igual al 12 % en el VEF_1 después de inhalación con broncodilatador) (45) y, en lo posible, evaluar la presencia de hiperreacción bronquial usando metacolina o ejercicio. Si se observa una pobre respuesta al tratamiento o los síntomas son graves se recomienda remitir al especialista.

8. En niños con probabilidad intermedia sin obstrucción de la vía aérea en la espirometría, se recomienda: - pruebas de alergia, - establecer reversibilidad al broncodilatador en la espirometría, - prueba de metacolina o ejercicio cuando no hay reversibilidad al broncodilatador y - remitir al especialista.	C
---	---

2.4.3 Niños con probabilidad intermedia de asma que no pueden realizar la espirometría

La mayoría de niños menores de 5 años no pueden realizar la espirometría; en ellos se debe dar un tratamiento de prueba por un periodo específico. Si hay indicios claros de mejoría clínica, el tratamiento debe continuarse y considerarse el diagnóstico de asma. Si no hay beneficio con el tratamiento, se deben practicar estudios complementarios y remitirlo al especialista.

9. Niños con probabilidad intermedia de asma que no pueden realizar la espirometría	
Se sugiere: - tratamiento de prueba por 1 a 2 meses, - si el tratamiento es benéfico, se debe tratar como asma, y - si no hay respuesta al tratamiento, se debe remitir al especialista.	√

2.5 Cuando sospechar que no es asma

Aunque en los niños los episodios recurrentes de tos y sibilancias se deben, con mayor frecuencia, a la presencia de asma, hay que considerar otros diagnósticos alternativos menos comunes, especialmente cuando:

- no hay una adecuada respuesta al tratamiento instaurado (46);
- los síntomas ocurren exclusivamente con los episodios gripales con períodos intercríticos asintomáticos (33);
- sólo hay episodios de tos sin sibilancias ni dificultad respiratoria (47);
- el examen físico del tórax es persistentemente normal durante los episodios de síntomas respiratorios, o
- los valores del flujo espiratorio pico o de espirometría son normales durante los episodios de síntomas respiratorios.

Tabla 6. Sospecha clínica para considerar diagnósticos alternativos en niños con sibilancias

Historia perinatal y familiar	Diagnósticos alternativos
Síntomas presentes desde el nacimiento o período perinatal	Fibrosis quística, displasia broncopulmonar, discinesia ciliar, alteración congénita del desarrollo
Historia familiar de alguna enfermedad respiratoria inusual	Fibrosis quística, enfermedad neuromuscular
Enfermedad grave del tracto respiratorio superior	Inmunodeficiencia, discinesia ciliar
Síntomas y signos	
Tos húmeda persistente (48)	Fibrosis quística, bronquiectasias, bronquitis bacteriana prolongada, aspiración recurrente, inmunodeficiencia, discinesia ciliar
Síntomas y signos	Diagnósticos alternativos
Vómito excesivo	Enfermedad por reflujo gastroesofágico (con algún grado de aspiración)
Disfagia	Problemas con la deglución (con algún grado de aspiración)
Disnea acompañada de mareo y hormigueo periférico	Hiperventilación o ataques de pánico
Estridor inspiratorio	Patología laríngea o traqueal

Voz o llanto anormal	Patología laríngea
Signos torácicos focales	Alteración congénita del desarrollo, enfermedad posinfecciosa, bronquiectasias, tuberculosis
Hipocratismo digital	Fibrosis quística, bronquiectasias
Retraso pondo-estatural	Fibrosis quística, inmunodeficiencia, enfermedad por reflujo gastroesofágico
Hallazgos complementarios	
Anormalidades radiológicas focales o persistentes	Alteración congénita del desarrollo, fibrosis quística, enfermedad posinfecciosa, aspiración recurrente, cuerpo extraño, bronquiectasias, tuberculosis
Obstrucción que compromete las vías aéreas mayores	Laringo-traqueomalacia, anillos vasculares, aspiración de cuerpo extraño, disfunción de cuerdas vocales, adenomegalias, tumores
Obstrucción que compromete las vías aéreas menores	Bronquiolitis obliterante, enfermedad cardíaca, fibrosis quística, displasia broncopulmonar

10. Ante un cuadro clínico no conclusivo de asma se recomienda: Utilizar la suma de criterios clínicos, radiológicos y funcionales para hacer el diagnóstico definitivo y descartar o confirmar diagnósticos alternativos.	B
Se sugiere remitir al especialista ante la sospecha de un diagnóstico alternativo o falta de respuesta al tratamiento de prueba.	✓

2.6 Pruebas de función pulmonar

2.6.1 Flujo espiratorio pico

El flujo espiratorio pico (FEP) tiene una baja sensibilidad y especificidad en el diagnóstico inicial del asma; su papel en este contexto ha demostrado estar limitado ya que sus resultados pueden verse afectados por un sinnúmero de condiciones diferentes al asma (49) (50). Por otro lado, su rol en el seguimiento de la enfermedad no brinda ventajas adicionales al manejo crónico y es igual de efectivo que el control de los síntomas (50, 51). En algunos contextos particulares pudiera tener alguna utilidad (52) pero su uso como instrumento de seguimiento

debe ser individualizado de acuerdo con la edad del paciente (disminuye su utilidad en preescolares), el estado socioeconómico (los niños de las minorías y pobres tienen mejor beneficio), el patrón de la enfermedad (de utilidad cuestionable para hacerles seguimiento a individuos con inicio rápido de los síntomas de exacerbación) y gravedad del asma (53). Debe tenerse en cuenta que sus valores de referencia varían según la población, el índice de masa corporal (IMC) y la talla (54) (55).

El FEP ha sido utilizado comúnmente como un sustituto del VEF₁ debido a que es más fácil de supervisar en contextos no clínicos; sin embargo, el FEP refleja mejor lo que sucede en las vías aéreas de grande y mediano calibre; además, los niños con asma tienen mayor variabilidad en las lecturas del FEP que los controles sanos; a esto se le suma que la variabilidad circadiana del FEP es mucho mayor comparada con la del VEF₁ (55) (56).

Técnica. Debe registrarse la mejor de tres maniobras de espiración forzada que parten de capacidad pulmonar total, con una pausa máxima de dos segundos antes de soplar. Se deben realizar intentos adicionales si los dos valores mayores del FEP difieren en más de 40 L/minuto. El uso más frecuente de la medición del FEP es estimar la variabilidad del flujo aéreo por medio de múltiples mediciones realizadas en un tiempo de, al menos, dos semanas.

Debido a que la medida depende del esfuerzo, los pacientes requieren instrucciones, demostraciones y revisiones frecuentes de la técnica utilizada. La seguridad de los equipos depende de la monitorización dado que el flujómetro se va deteriorando con el tiempo y existe la posibilidad que deban ser reemplazados. El valor de referencia más apropiado es el mejor FEP personal del paciente (57).

Los estudios que han buscado determinar su sensibilidad para predecir respuestas positivas al uso de corticosteroides inhalados –definido como una mejoría de 15 % o más– han demostrado que es cercana al 24 %, lo cual demuestra que los valores medidos con el FEP pueden no correlacionarse con otros resultados como la falla en el tratamiento (51) o las exacerbaciones. En cuanto a las correlaciones del FEP con los índices clínicos de gravedad en las crisis asmáticas, se han encontrado correlaciones bajas, entre 0,22 y 0,42, y correlaciones con pulsooximetría también bajas, entre 0,28 y 0,47 (57). No tiene ventaja adicional al manejo crónico del asma basado en el control de los síntomas, y puede tener utilidad en predecir exacerbaciones de la enfermedad.

11. Se recomienda utilizar el FEP en:	B
- pacientes que tienen asma moderada a grave con deficiente respuesta al tratamiento,	
- pacientes con exacerbaciones graves de asma y	B
- pacientes con mala percepción de la obstrucción del flujo de aire.	D

12. No se sugiere

- como instrumento diagnóstico inicial.
- su utilización en forma rutinaria, en nuestro medio.

✓

2.6.2 Espirometría

A partir de los 5 años es mucho más fácil realizar la maniobra de espiración forzada y se logra en la mayoría de los niños de una forma aceptable; por lo tanto, la espirometría puede constituir una herramienta útil para confirmar el diagnóstico de asma (26, 58). Sin embargo, es importante señalar que en la población pediátrica, los resultados normales no descartan la presencia de la enfermedad (44), especialmente, si la prueba se practica en períodos asintomáticos de la misma. Un incremento en el valor basal del VEF₁ mayor del 12 %, posterior a la administración de broncodilatadores, es indicativo de obstrucción reversible de la vía aérea y sugestiva de la presencia de asma. La falta de respuesta no excluye el diagnóstico de asma.

Aun cuando la medición del VEF₁ tiene una baja correlación con la severidad de los síntomas, la espirometría se ha usado no solo como ayuda diagnóstica sino, también, como un instrumento útil para el seguimiento (59, 60), habiéndose demostrado una correlación inversa entre el porcentaje predicho del VEF₁ y la probabilidad de tener exacerbaciones serias de la enfermedad en los 4 meses posteriores (60). Su utilidad durante las crisis asmáticas en niños es cuestionable (61). En niños, la relación FEV₁/FVC parece ser una medida más sensible de gravedad y de riesgo de exacerbaciones (tabla 7).

2.6.3 Prueba de broncomotricidad con metacolina

Está indicada cuando la espirometría es normal o cerca de lo normal y no hay respuesta significativa al uso de broncodilatadores. De las pruebas utilizadas para determinar la presencia de hiperreactividad bronquial, dos de las más utilizadas en la clínica son la prueba de reto a la metacolina y a la histamina, en especial, la primera. La forma de realizar estas pruebas es determinando la concentración (o la dosis) de estas sustancias que producen una disminución del VEF₁ del 20 % (PC₂₀ o PD₂₀). Se ha determinado que de 90 a 95 % de la población de personas normales tienen un PC₂₀ a la metacolina o a la histamina mayor de 8 mg/ml (equivalente a un PD₂₀ mayor de 4 µmol). Los valores por debajo de este punto de corte han mostrado tener una sensibilidad entre 60 y 100 % para detectar pacientes con diagnóstico médico de asma. En pacientes con valores de función pulmonar normales o casi normales, la valoración del grado de hiperreacción bronquial es significativamente mejor que otras pruebas para discriminar a los pacientes con asma de los que no tienen asma. Sin embargo,

estas pruebas tienen una baja especificidad cuando se usan en pacientes con alteración obstructiva establecida de la vía aérea. Un estudio en niños demostró que los resultados pueden variar entre individuos atópicos y no atópicos con asma (62).

La prueba de reto a la metacolina posee un valor pronóstico negativo alto, haciendo el diagnóstico de asma improbable en aquellos sujetos en quienes la prueba resulta negativa (63). Es mucho menos sensible que los síntomas en el diagnóstico de asma en niños (64). Una prueba positiva solo indica la presencia de hiperreactividad bronquial, la cual puede ser estar presente en otras enfermedades, como rinitis alérgica y fibrosis quística, y después de infecciones respiratorias (45).

Por razones de seguridad, las pruebas de broncomotricidad tanto con metacolina como con ejercicio, las deben llevar a cabo personal entrenado y no deben realizarse si el VEF_1 está por debajo del 65% del predicho (45).

2.6.4 Prueba de broncomotricidad con ejercicio

Es una prueba útil para inducir obstrucción bronquial. Una disminución del VEF_1 mayor del 15 % tiene una buena especificidad para el diagnóstico de asma; su sensibilidad es menor que la de las pruebas con metacolina e histamina para detectar pacientes con asma, especialmente si están recibiendo tratamiento (65, 66). Una respuesta negativa excluye el asma como causa de disnea asociada al ejercicio en niños (67).

2.6.5 Medición de resistencia de las vías aéreas

En niños de 2 a 5 años de edad pueden realizarse un sinnúmero de nuevas pruebas de función pulmonar que tienen la ventaja de no requerir la habilidad para hacer una maniobra de espiración forzada y que, por lo tanto, pueden aplicarse a esta población preescolar. Sin embargo, estas pruebas no han sido evaluadas como pruebas diagnósticas de asma y presentan superposición de valores entre niños con asma y sin ella (68). De estas, la resistencia específica de las vías aéreas (specific airway resistance, sRaw), la oscilometría de impulso (impulse oscillometry, IOS) y la medición del volumen residual (residual volumen, RV), parecen ser las más prometedoras (69). Sin embargo, su papel en la práctica clínica aún es incierto (68-70). Un estudio reciente que evaluó niños entre 6 y 14 años con asma leve a moderada persistente sugirió que es posible que el área de reactancia medida durante la oscilometría de impulso pueda detectar alteraciones en la mecánica de la vía aérea que no siempre son reflejadas en la espirometría, siendo posible que su rol en el estudio de la función de las vías aéreas pequeñas

en el paciente asmático sea prometedora (71).

En conclusión,

- las pruebas que evalúan la obstrucción bronquial, como la espirometría antes y después de la administración de broncodilatadores, pueden confirmar el diagnóstico de asma, pero un resultado normal, especialmente cuando el niño es asintomático, no excluye el diagnóstico;

- el VEF_1 puede ser normal en niños con asma; un aumento significativo en el VEF_1 (>12 %) después del broncodilatador, indica reversibilidad de la obstrucción bronquial y confirma el diagnóstico de asma; sin embargo, la ausencia de respuesta al broncodilatador no excluye el diagnóstico;

- la prueba de broncomotricidad con metacolina o ejercicio está indicada cuando la espirometría es normal o cerca de lo normal y no hay respuesta significativa al broncodilatador, y

- la gravedad del asma en niños, según los síntomas o la necesidad de medicamentos, tiene una pobre correlación con el VEF_1 y otros índices espirométricos.

13. Se sugiere realizar espirometría en niños mayores de 5 años con probabilidad intermedia o baja de asma, antes y después de la administración de broncodilatadores, si está disponible en el medio. Si esta prueba es normal y persiste la sospecha clínica, se debe practicar la prueba de broncomotricidad con metacolina o ejercicio según el cuadro clínico.	✓
---	---

2.7 Ayudas diagnósticas

2.7.1 Radiografía de tórax

En niños con edades entre 0 y 6 años, a nivel primario, la radiografía de tórax no hace parte de los estudios diagnósticos iniciales en ausencia de una indicación clínica (72).

Radiografía de tórax	
14. Se sugiere practicar radiografía de tórax en niños con sospecha de asma:	✓
- en el momento del diagnóstico inicial si no existen radiografías anteriores, - cuando se presentan signos clínicos sugestivos de otras enfermedades, y	

- cuando la forma de presentación es grave.

2.7.2 Medidas de inflamación de la vía aérea

Se han propuesto diversos biomarcadores de inflamación de la vía aérea para el diagnóstico de asma, tales como la proteína catiónica eosinofílica o eosinófilos en sangre y esputo, concentración de óxido nítrico exhalado, inmunoglobulina E en sangre, pruebas cutáneas, concentración de iones hidrógeno y metabolitos en aire condensado. Pocos estudios han validado estos marcadores analizando su relación con el porcentaje de eventos adversos y declinación de la función pulmonar.

La inflamación eosinofílica de la vía aérea puede ser valorada de forma no invasiva mediante el recuento de eosinófilos en esputo inducido o con la medición de la concentración de óxido nítrico exhalado (FE_{NO}) (103, 104). Un aumento del recuento de eosinófilos ($>2\%$) o una elevación del FE_{NO} (>25 ppb a 50 ml/s) se presenta en 70 a 80 % de los pacientes con asma no tratada (74,103). Estas pruebas no tienen una especificidad muy alta, pues del 30 al 40 % de los pacientes con tos crónica (73, 74) (75) y con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) pueden tener resultados anormales (81). Cada vez hay más indicios de que estas medidas de inflamación eosinofílica predicen una respuesta positiva al uso de corticosteroides, aun en pacientes sin diagnóstico de asma (74) (76) (77).

Las medidas de inflamación eosinofílica no solo se han utilizado como ayudas para diagnosticar asma, sino también para su seguimiento. En estudios recientes realizados con un pequeño número de niños asmáticos se demostró que las mediciones seriadas de FE_{NO} o eosinófilos en esputo, pueden ayudar a orientar la disminución del uso de corticosteroides inhalados, y a predecir recaídas después de su suspensión. Sin embargo, estos hallazgos deben interpretarse con precaución hasta que sus resultados se repliquen en estudios realizados con un mayor número de pacientes.

2.7.3 Eosinófilos en esputo

El análisis del número o proporción de eosinófilos en esputo inducido distingue los pacientes que tienen asma de los que no presentan la enfermedad y en asociación con otros marcadores es capaz de predecir la necesidad para iniciar o suspender los corticosteroides inhalados.

Esta prueba se puede realizar en niños en edad escolar (78). Se asocia con mayor obstrucción y reversibilidad de la vía aérea, mayor gravedad de asma y atopia (79). Los eosinófilos en esputo se encuentran elevados en niños con

diagnóstico reciente de asma leve y, por otra parte, se observa que disminuyen con el tratamiento de corticosteroides inhalados (80). La inducción de esputo es posible en, aproximadamente, el 75 % de los niños evaluados, pero es técnicamente demandante y consume mucho tiempo.

Eosinófilos en esputo	
15. Los eosinófilos en esputo no se recomiendan como prueba diagnóstica de rutina, por el momento, se debe reservar su uso solo como herramienta de investigación.	C

2.7.4 Concentración de óxido nítrico exhalado

La concentración de óxido nítrico exhalado (FE_{NO}) refleja la intensidad de la inflamación eosinofílica de la mucosa bronquial. Se puede realizar en niños desde edades tan tempranas como los 3 o 4 años. Su aumento no es un marcador sensible o específico de asma y se puede encontrar elevado en otras condiciones inflamatorias de la vía aérea y en niños que no tienen asma (81).

La FE_{NO} se ha asociado con estado atópico, edad y talla del paciente (82) (83), observándose mejor correlación con dermatitis atópica y rinitis alérgica que con asma; no está asociado con la función pulmonar (84) (85).

Concentración de óxido nítrico exhalado (FE_{NO})	
16. No se recomienda el FE_{NO} para el diagnóstico de asma en niños. Tiene valor para graduar la gravedad de la enfermedad y en el seguimiento.	D
Pag. 38 GAI resumida	

2.7.5 Pruebas de punción

IgE específica in vivo

Las pruebas cutáneas de alergia son consideradas la principal herramienta diagnóstica en las enfermedades alérgicas mediadas por IgE. El método de prueba cutánea más común en la práctica clínica es el llamado prueba de punción

(prick test), procedimiento sencillo, no invasivo y de rápida interpretación por personal entrenado en alergias (86). Se recomienda por su alto grado de correlación con los síntomas y por su alto grado de especificidad y sensibilidad para el diagnóstico de alérgenos inhalantes o aeroalérgenos, siendo así de gran efectividad en el diagnóstico del componente alérgico del asma (87).

IgE específica in vitro

En ocasiones no es posible realizar las pruebas cutáneas (IgE específica in vivo), como cuando hay dermatografismo o dermatitis atópica con compromiso extenso de la piel, o cuando no se pueden suspender los antihistamínicos. En tales casos está indicada la realización de IgE in vitro, por medio de distintas técnicas de laboratorio, las cuales tienen muy buena especificidad pero con sensibilidad inferior a las pruebas cutáneas (88).

En ambos casos, las pruebas cutáneas, o IgE in vitro, y la interpretación de los resultados deben hacerse considerando la historia clínica de cada paciente y preferiblemente por un alergólogo que evalúe los patrones de sensibilización y la reacción cruzada de los alérgenos.

Las pruebas cutáneas de alergia positivas, la eosinofilia periférica (recuento de eosinófilos en sangre igual o mayor al 4 %) o los niveles de IgE específica in vitro a varios antígenos, deben relacionarse con la historia de otras condiciones atópicas, como el eccema y la rinitis, dado que aumentan la probabilidad de estar ante un asma con componente alérgico. Las pruebas cutáneas positivas para atopia en un niño con sibilancias aumentan la posibilidad del diagnóstico de asma. Un aumento de la IgE específica al trigo, al huevo o a alérgenos inhalados, como ácaros y caspa de gato, pueden predecir asma en la infancia tardía, particularmente en niños con sibilancias mayores de 5 años (40, 41).

Las pruebas cutáneas positivas y el aumento en el recuento de eosinófilos en sangre se relacionan con la gravedad del asma y su persistencia a lo largo de la niñez (89, 90). Es importante identificar los factores precipitantes, como la exposición en el hogar, el trabajo, la guardería o la escuela, a alérgenos inhalantes o a irritantes como el humo del tabaco o a las infecciones respiratorias virales (91-94). Para los pacientes que tienen asma persistente, el médico debe evaluar el papel potencial de los alérgenos inhalantes, especialmente en los ambientes interiores.

Se debe utilizar la historia clínica del paciente para identificar la exposición al alérgeno que puede empeorar el asma. Se recomienda utilizar las pruebas cutáneas o las pruebas in vitro para identificar de forma confiable la sensibilidad a los alérgenos inhalados perennes de los ambientes interiores a los que está expuesto el paciente. Es importante evaluar las pruebas cutáneas positivas en el contexto de la historia clínica y utilizar el historial del paciente para evaluar la sensibilidad a alérgenos estacionales y perennes.

Para los pacientes que sufren de asma en cualquier nivel de gravedad se debería reducir la exposición, si es posible, a los alérgenos a los que el paciente está sensibilizado y expuesto, entendiendo que para que esta reducción sea eficaz requiere un enfoque multifacético e integral. Los pasos individuales aislados son ineficaces (95-97).

17. En pacientes con asma persistente, se recomienda que el médico evalúe el papel de los alérgenos, principalmente, los intradomiciliarios de la siguiente forma: - utilizando la historia clínica del paciente para identificar la exposición al alérgeno que puede empeorar el asma; - aplicando pruebas cutáneas o pruebas <i>in vitro</i> para identificar de forma confiable la sensibilidad a los alérgenos inhalados perennes de los ambientes interiores a los que está expuesto el paciente; - determinando el significado de las pruebas positivas en el contexto de la historia del paciente, o - utilizando la historia clínica para evaluar la sensibilidad a alérgenos estacionales y perennes.	A
---	---

2.8 Tratamiento de prueba como instrumento diagnóstico

Con base en la historia clínica se establece la probabilidad de asma y se determinan los lineamientos a seguir para confirmar o apoyar el diagnóstico. La forma de hacer esta prueba terapéutica está mejor descrita en adultos que en niños; su utilidad usando broncodilatadores o corticosteroides inhalados en pacientes sin certeza diagnóstica de asma, se mide idealmente con un método objetivo de valoración.

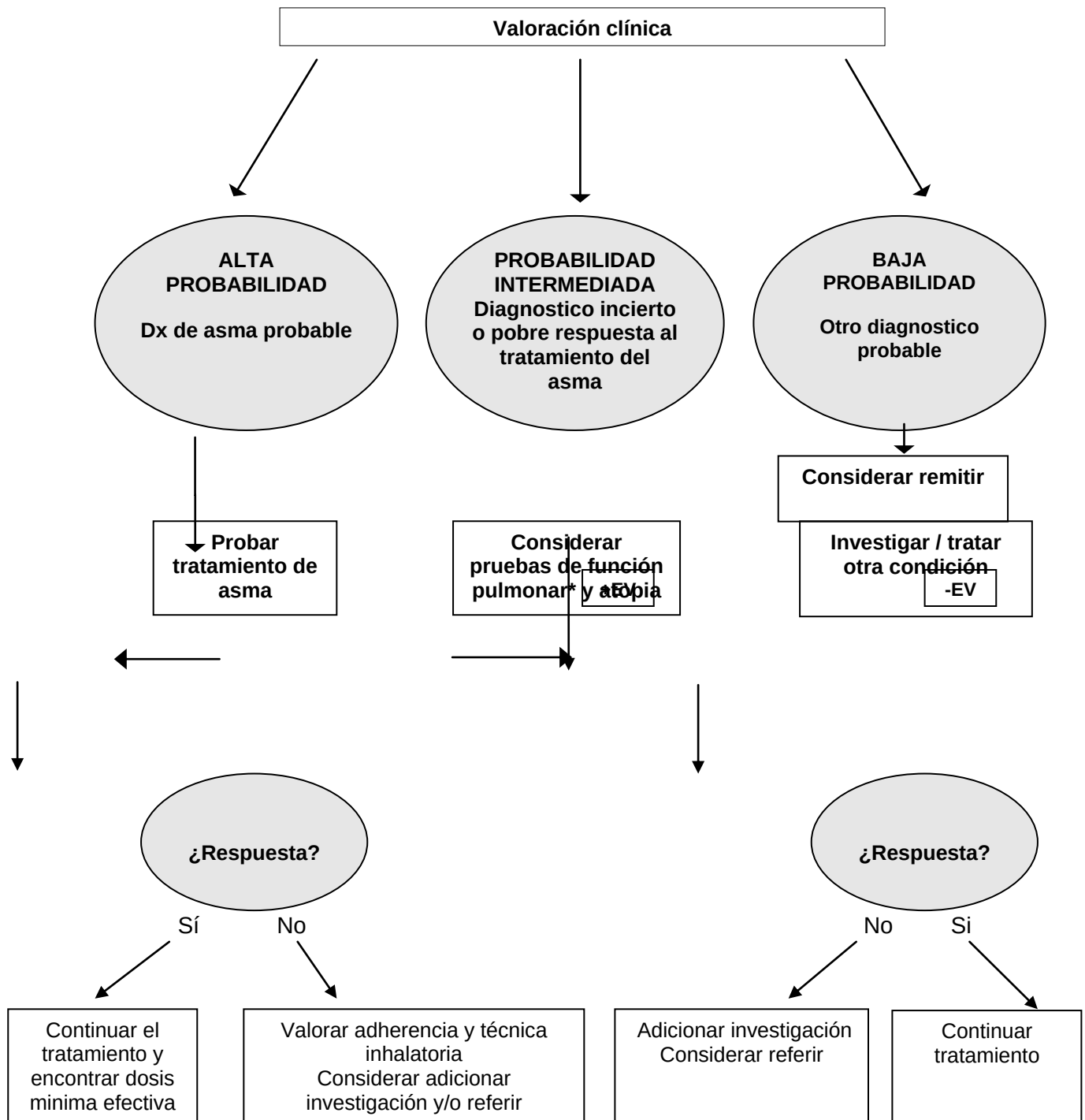
La espirometría o la medición del FEP no son útiles en pacientes que tienen función pulmonar normal o casi normal antes de la prueba terapéutica, pues en ellos hay un margen muy pequeño para medir la mejoría. Por lo tanto, el uso del VEF₁ o el FEP como herramientas para determinar si una prueba terapéutica es positiva, es más significativo en pacientes con alteración obstructiva establecida de la vía aérea; en ellos se recomienda valorar el VEF₁ o el FEP, y los síntomas respiratorios antes y después de la administración de 400 µg de salbutamol.

En pacientes que no cumplen estas condiciones o en los que las cumplen pero que presentan una respuesta parcial con salbutamol inhalado, se recomienda realizar una prueba terapéutica con 200-400 µg diarios de beclometasona o su equivalente con otro corticosteroide inhalado, dividido en dos dosis diarias durante 6 a 8 semanas, o con prednisona oral según la gravedad del cuadro clínico (1 mg/kg por día en niños, sin superar una dosis de 30 mg al día, por 5 días). En un

estudio se determinó que la sensibilidad para el diagnóstico de asma de una respuesta positiva al uso de corticosteroides inhalados, definido como una mejoría de 15 % o más en el FEP, es de 24 % (98).

18. Se sugiere utilizar el tratamiento de prueba como instrumento diagnóstico en todo niño con: probabilidad alta de asma y en aquellos con probabilidad intermedia que no puedan realizar pruebas de función pulmonar.	√
---	---

Figura 1. Enfoque diagnóstico del niño con sospecha de asma



*Las pruebas de función pulmonar incluyen espirometría antes y después de la administración de broncodilatadores (prueba de reversibilidad de la vía aérea) y cambios posibles con ejercicio o metacolina (prueba de respuesta de la vía aérea). La mayoría de los niños mayores de 5 años

pueden realizar las pruebas de función pulmonar. EV: evidencia de obstrucción de vía aérea

Tabla 7. Resumen de las herramientas disponibles para la valoración del asma

Medida	Metodología	Características de la medición	Comentarios
Espirometría	Ampliamente disponible Permite demostrar claramente la presencia de alteración obstructiva de la vía aérea. El VEF₁ es independiente del esfuerzo y tiene una buena reproducibilidad. Menor utilidad en asma aguda; solo es útil para valorar un aspecto del estado de la enfermedad. Se puede realizar en niños a partir de los 5 años de edad.	El rango de valores normales está ampliamente disponible.	Los niños con asma, generalmente, tienen valores dentro del rango normal.
Flujo espiratorio pico (FEP)	Ampliamente disponible y fácil de realizar Aplicable en varias	Aunque hay disponibilidad del rango de valores normales, están desactualizados y muchos no tienen	Aunque, en general, para niños y adultos se considera que la monitorización del FEP no aporta un

Medida	Metodología	Características de la medición	Comentarios
	circunstancias, incluyendo asma aguda grave La variabilidad del FEP puede ser determinada en la mayoría de pacientes a partir de mediciones realizadas en el hogar. El FEP es dependiente del esfuerzo y no es tan reproducible como el VEF_1.	en cuenta las diferencias raciales. El cambio en el valor del FEP es más útil que el valor absoluto. Un cambio mayor de 60 L/minuto es el mejor criterio para definir reversibilidad. El rango de porcentaje normal de variabilidad del FEP puede variar según el número de mediciones realizadas durante el día, y el grado de entrenamiento del paciente. Este rango puede ir desde una variabilidad de menos de 8 % a más de 20 %.	beneficio adicional para establecer el grado de control al que produce el seguimiento con puntajes de síntomas, puede haber algún beneficio en los pacientes adultos con enfermedad grave y con deficiente percepción del grado de broncoconstricción.
Asthma Control Questionnaire	El cuestionario contiene siete preguntas, cinco relacionadas con síntomas, una con uso de tratamiento de rescate y una relacionada con el VEF_1. El cuestionario	Buen control: $\leq 0,75$ Inadecuado control: $\geq 1,5$ El 95 % del rango de medidas repetidas es de $\pm 0,36$. La mínima diferencia clínicamente importante es de	Cuestionario validado en adultos y en niños mayores de 5 años Es un cuestionario con un puntaje compuesto, con un importante sesgo hacia el dominio de síntomas.

Medida	Metodología	Características de la medición	Comentarios
	valora el grado de control del asma de la semana anterior. También es válida una versión corta del cuestionario que solo incluye las cinco preguntas de síntomas.	0,5.	Podría utilizarse para valorar la respuesta a tratamientos administrados a largo plazo. La versión acortada de cinco preguntas, probablemente es mejor para pacientes con VEF₁ normal o casi normal.
Asthma Control Test	El cuestionario contiene cinco preguntas, tres relacionadas con síntomas, una con uso de medicamentos y una con el grado general del control.	Interpretación: totalmente controlada: 25; bien controlado: 20-24, no controlado: <19. El coeficiente de correlación intraclase entre sujetos es de 0,77. No está definido el 95 % del rango de medidas repetidas ni la mínima diferencia clínicamente importante.	Cuestionario validado en adultos y en niños mayores de 3 años; el Children Asthma Control Test se usa en niños de 4 a 11 años. Podría utilizarse para valorar la respuesta a los tratamientos administrados a largo plazo, especialmente en pacientes con valores de espirometría normales o casi normales. Se debe definir el 95 % del rango de medidas repetidas

Medida	Metodología	Características de la medición	Comentarios
			y la mínima diferencia clínicamente importante.
Mini-Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)	El cuestionario contiene quince preguntas relacionadas a cuatro dominios: síntomas, limitación de actividades, estado emocional y estímulos ambientales. El cuestionario valora el nivel de calidad de vida de las dos semanas anteriores. Muy relacionado con el cuestionario de calidad de vida en asma de 32 preguntas El Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ) tiene 23 preguntas, cada una de las cuales tiene siete posibles opciones de respuesta.	El 95 % del rango de medidas repetidas es de $\pm 0,36$. La mínima diferencia clínicamente importante es de 0,5. El puntaje se reporta como el promedio de respuestas de los cuatro dominios, con valores que van de 1 a 7; un mayor puntaje indica una mejor calidad de vida.	Es un cuestionario de calidad de vida bien validado. Podría utilizarse para valorar la respuesta a los tratamientos administrados a largo plazo. El AQLQ está validado en adultos y el PAQLQ está validado para niños con edades entre 7 y 17 años.
Hiperreacción bronquial: prueba de	Su medición sólo está disponible en centros	El valor normal para el PC ₂₀ de metacolina es	No ha sido ampliamente utilizado para

Medida	Metodología	Características de la medición	Comentarios
metacolina	especializados. Tiene menos efecto techo que el VEF ₁ y el FEP. No se debe determinar en pacientes con función pulmonar alterada (VEF ₁ /CVF<0,7 y VEF ₁ <70 % del valor predicho).	mayor de 8 mg/ml. El 95 % del rango de medidas repetidas es $\pm 1,5-2$ duplicaciones de la dosis.	hacerle seguimiento a la enfermedad y valorar la respuesta a los tratamientos. El seguimiento regular no ha probado mejorar el grado de control de asma en niños.
Conteo de eosinófilos en esputo inducido	Sólo está disponible en centros especializados aunque la tecnología para su realización está ampliamente disponible y no es costosa. Información disponible para 80-90 % de los pacientes, aunque, por lo general, esta información no está disponible inmediatamente. El conteo de eosinófilos en esputo no tiene una correlación muy estrecha con las medidas de la	El valor normal es menor de 2 %. El 95 % del rango de medidas repetidas es ± 2 a 3 veces el valor.	En adultos se ha demostrado correlación entre el aumento del conteo de eosinófilos en esputo, y el aumento de la respuesta a los corticosteroides. En pacientes adultos con enfermedad grave, el uso del conteo de eosinófilos en esputo ha demostrado disminuir las exacerbaciones. En niños, un estudio encontró que la medición del conteo de eosinófilos en esputo, junto con

Medida	Metodología	Características de la medición	Comentarios
	morbilidad por asma.		la medición de óxido nítrico exhalado, es útil para orientar la reducción del tratamiento con esteroides inhalados.
Óxido nítrico exhalado (FE _{NO})	Cada vez hay mayor disponibilidad en centros de segundo nivel de atención. Es un método relativamente costoso, aunque se espera que la tecnología para su medición sea cada vez más económica y accesible. Se pueden obtener mediciones en casi todos los adultos y niños mayores de 5 años. Hay disponibilidad inmediata de los resultados. Existe una correlación razonablemente cercana entre el	El rango normal es menor de 25 ppb a un flujo exhalado de 50 ml/s. El 95 % del rango de medidas repetidas es de 4 ppb. Un valor mayor de 50 ppb tiene un alto valor pronóstico positivo de inflamación eosinofílica de la vía aérea y de una respuesta positiva al tratamiento con esteroides. Un valor menor de 25 ppb (<20 en menores de 12 años) en ausencia de tratamiento, indica una baja probabilidad de que exista inflamación de la vía aérea y mala respuesta a los corticosteroides inhalados.	Valores elevados de FE_{NO} (>50 ppb en adultos y >25 ppb en niños) tienen un alto valor pronóstico positivo de una respuesta positiva a los corticosteroides. La evidencia de que el FE_{NO} puede ser utilizado para orientar el tratamiento con esteroides inhalados es mixta. No se han definido protocolos para el diagnóstico y manejo de pacientes utilizando el FE_{NO}, por lo cual se necesitan más estudios al respecto. Los valores bajos de FE_{NO} (<25 ppb en adultos y <20 ppb en menores

Medida	Metodología	Características de la medición	Comentarios
	FE_{NO} y el grado de inflamación eosinofílica de la vía aérea, aunque esta relación se pierde en fumadores. La medición del FE_{NO} no tiene una correlación muy estrecha con otras mediciones de morbilidad de asma.	En pacientes con tratamiento es una buena guía para reducir el tratamiento con corticosteroides inhalados.	de 12 años) pueden ayudar a identificar los pacientes a quienes se les puede disminuir de forma segura los corticosteroides.

3. SEGUIMIENTO

La mejor forma de hacerle seguimiento a los pacientes con asma en la atención primaria es mediante revisiones clínicas rutinarias realizadas, al menos, una vez al año. Diversos estudios han establecido que el control de los pacientes asmáticos basado en los síntomas no es inferior al basado en las mediciones rutinarias del flujo espiratorio pico (99, 100), de la hiperreactividad bronquial (prueba de metacolina) (101) o de la medición del óxido nítrico exhalado.(102, 103).

Los aspectos, o áreas, que deben incluirse en el seguimiento de los pacientes asmáticos son:

1. el control de los signos y síntomas de asma,
2. la monitorización de la función pulmonar por
 - a. espirometría o
 - b. flujo espiratorio pico
3. la supervisión de la calidad de vida,

4. el control de las exacerbaciones,
5. el seguimiento de la farmacoterapia para medir el cumplimiento y los potenciales efectos secundarios,
6. la supervisión de la comunicación paciente-proveedor y satisfacción del paciente, y
7. el seguimiento del control del asma con marcadores mínimamente invasivos y farmacogenética.

3.1 Control de signos y síntomas

Debe incluir los siguientes aspectos:

- síntomas diurnos de asma,
- despertar nocturno por asma,
- frecuencia de uso de un agonista beta-2 de acción corta para mejorar los síntomas,
- incapacidad o dificultad para realizar actividades normales, incluyendo la actividad física, debido a los síntomas de asma,
- supervisión del grado de control del asma, para la cual se recomienda no utilizar preguntas genéricas abiertas, sino preguntas cerradas. Se recomienda utilizar algún puntaje de síntomas, como, por ejemplo, el Children's Asthma Control Test (104), el Asthma Control Questionnaire (105) o el Test for Respiratory and Asthma Control in Kids (cuestionario TRACK) (106).

3.2 Monitorización de la función pulmonar

a. Espirometría

Debe hacerse un seguimiento de la función pulmonar a lo largo de la vida para detectar declinación de la función pulmonar con el tiempo. En los niños, la función pulmonar aumenta con el crecimiento hasta los 20 años de edad. El VEF₁ después de la administración de broncodilatadores se puede utilizar para el seguimiento del patrón de crecimiento pulmonar. Las observaciones que reflejen una disminución de este crecimiento indican un deterioro progresivo del control del asma que requiere ser tratado.

b. Flujo espiratorio pico

Si se utiliza el flujo espiratorio pico (FEP), el plan de acción escrito debe basarse en el mejor FEP personal del paciente como valor de referencia.

Las indicaciones de monitorización del FEP a largo plazo son las siguientes:

- asma moderada a grave persistente,
- pacientes con historia de exacerbaciones fuertes y
- pacientes que tienen una percepción pobre de la obstrucción al flujo de aire o de su empeoramiento.

Una revisión sistemática de la literatura realizada en el 2002 concluyó que los estudios no demuestran claramente que un plan de acción de asma basado en la monitorización del FEP sea mejor que uno basado en los síntomas. Por lo tanto, un seguimiento adecuado basado en síntomas puede ser igual de efectivo que uno basado en el FEP.

3.3 Supervisión de la calidad de vida

Las siguientes áreas relacionadas con la calidad de vida y pérdidas relacionadas con la función física deben ser revisadas periódicamente en los niños con asma:

- ausentismo escolar,
- disminución de la actividad física (recreación, ejercicio),
- alteraciones durante el sueño debidas al asma y
- cambios en la actividad de los cuidadores debida al asma de los niños.

Se han desarrollado cuestionarios para evaluar la calidad de vida en los pacientes asmáticos y en sus padres o cuidadores, de los cuales los más utilizados son el Paediatric Asthma Quality of life Questionnaire (PAQLQ) (107) y el Paediatric Asthma Caregiver's Quality of Life Questionnaire (PACQLQ) (108).

3.4 Control de las exacerbaciones

Es importante evaluar la frecuencia, forma de inicio, intensidad y causas de las exacerbaciones asmáticas. La gravedad de la exacerbaciones se puede evaluar estimando la necesidad de corticosteroides sistémicos. Se debe documentar, además, la necesidad de hospitalización con sus características, es decir, duración, ingreso a la unidad de cuidados intensivos, intubación, etc.

3.5 Seguimiento de la farmacoterapia para medir cumplimiento y potenciales efectos secundarios

3.6 Seguimiento con biomarcadores

Otros marcadores como el recuento de eosinófilos en esputo y el FE_{NO} , son cada vez más utilizados en la investigación clínica.

3.7 Supervisión de la comunicación paciente-proveedor y satisfacción del paciente

Esta recomendación debe interpretarse a la luz del sistema colombiano de seguridad social en salud, en el cual el proveedor de salud resulta de convenios entre un intermediario y un prestador final y, por lo tanto, la responsabilidad es compartida entre ellos.

La mejor forma de hacerle seguimiento a los pacientes con asma en la atención primaria es mediante revisiones clínicas rutinarias realizadas, al menos, una vez al año.

Espirometría

19. Se recomienda realizar espirometría en niños mayores de 5 años con sospecha de asma con la siguiente frecuencia:

- en la evaluación inicial dependiendo de la disponibilidad del examen, grado de probabilidad de asma y gravedad de la enfermedad,
- durante un periodo de pérdida progresiva o prolongada del control del asma y
- dependiendo de la gravedad clínica y respuesta al manejo, cada 1-2 años para evaluar si el crecimiento de la función pulmonar es acorde con el crecimiento pondo-estatural para la edad.

C

Flujo espiratorio pico

20. En niños, no se recomienda la monitorización rutinaria del FEP.

B

Supervisión de la calidad de vida

21. Se sugiere supervisar regularmente la calidad de vida de los niños asmáticos y de sus padres o cuidadores, idealmente mediante el uso de cuestionarios validados en nuestro medio.

✓

Control de las exacerbaciones

22. En el seguimiento del niño asmático se recomienda hacer un seguimiento estricto de la frecuencia, gravedad y causa de las exacerbaciones.

C

Seguimiento de la farmacoterapia para medir cumplimiento y potenciales efectos secundarios

23. Se recomienda evaluar en cada visita:

- el cumplimiento del paciente del tratamiento,
- la técnica inhalatoria y

C

los efectos colaterales de los medicamentos.	
<i>Supervisión de la comunicación paciente-proveedor y satisfacción del paciente</i> 24. Se sugiere que los proveedores de la atención en salud deben determinar de forma rutinaria la efectividad de la relación médico-paciente y el control de la enfermedad.	√
<i>Seguimiento con biomarcadores</i> 25. Para las condiciones actuales del país y ante la falta de disponibilidad universal del examen, no se recomienda el seguimiento rutinario de biomarcadores inflamatorios, como los eosinófilos en esputo y el FE_{NO}, para el asma. Los datos o información científica pueden apoyar su uso, si la disponibilidad lo permite.	D

4. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

4.1 Profilaxis primaria

4.1.1 Evitar aeroalérgenos

La exposición a altos niveles de alérgenos del polvo domiciliario en etapas tempranas de la vida se asocian con un aumento en la probabilidad de sensibilización a los ácaros hacia los 3 a 7 años de edad (94). La sensibilización a los alérgenos del polvo domiciliario es un factor de riesgo importante para el desarrollo de asma (109, 110). No obstante, pocos estudios han sugerido que la exposición temprana a altas dosis de alérgenos del polvo domiciliario como los ácaros aumente el riesgo posterior de asma (92, 111).

Un estudio realizado en el Reino Unido demostró que la exposición temprana en la vida a niveles bajos de ácaros y alérgenos de gato, puede aumentar el riesgo de sensibilización a IgE y asma a los 5 años de vida, con alguna atenuación por la exposición a altos niveles; sin embargo, se deben tener en cuenta los factores hereditarios (112).

Los resultados de diferentes estudios que han intentado reducir la exposición a los ácaros son incoherentes. Un estudio que se llevó a cabo en Canadá encontró una disminución de la prevalencia de asma, pero ningún impacto sobre otras enfermedades alérgicas, pruebas cutáneas o hiperreactividad

bronquial (113).

Otros estudios no han encontrado efectos sobre sensibilización y síntomas de enfermedad alérgica (114). En un estudio en el Reino Unido, los resultados de la manipulación ambiental en las etapas tempranas de la gestación con alérgenos del polvo domiciliario (ácaros), se encontró reducción de algunos síntomas respiratorios en el primer año de vida (115). Los resultados posteriores demostraron un efecto paradójico con aumento de la alergia y mejor función pulmonar en el grupo intervenido (116). La considerable variación en la metodología utilizada en estos estudios, excluye la posibilidad de un resumen cuantitativo de los datos o de un metaanálisis.

El evitar la exposición a los alérgenos del polvo domiciliario puede reducir la exposición a otros factores, como las endotoxinas. Los estudios epidemiológicos sugieren que el contacto temprano con gatos y perros puede reducir la prevalencia posterior de alergia y asma (117, 118). Esta observación ha originado la pregunta de si la exposición a altas dosis de alérgenos de mascotas, produce tolerancia a altas dosis o aumenta la exposición a las endotoxinas y a otros productos microbianos como parte de la “hipótesis de la higiene”.

26. Evitar aeroalérgenos	No se sugiere evitar aeroalergenos durante la gestación y/o los primeros 6 meses de vida como una estrategia para prevenir el asma en la niñez.	√
---------------------------------	---	---

4.1.2 Sensibilización a los alimentos

La sensibilización a los alimentos, en particular al huevo, generalmente precede al desarrollo de “aeroalergias” y asma (119). El evitar alérgenos alimentarios en el embarazo y el periodo posnatal no ha demostrado prevenir el desarrollo posterior de asma (120). El evitar alimentos durante el embarazo puede ser contraproducente y puede afectar a la madre y al feto desde el punto de vista nutricional (121). Las altas dosis de exposición a alérgenos alimentarios durante la gestación, puede reducir la sensibilización posterior por la inducción de tolerancia (122).

27. Sensibilización a los alimentos	No se recomienda evitar alérgenos alimentarios durante la gestación y la lactancia, como estrategia para prevenir el asma en la niñez.	B
--	--	---

4.1.3 Lactancia materna

Un estudio observacional sobre los efectos de la lactancia materna en la prevención de la alergia, demostró que es efectiva para todos los lactantes independientemente de la herencia. El efecto preventivo fue mayor en los (123). Sin embargo, no todos los estudios han demostrado beneficio; en una cohorte de recién nacidos no hubo ningún efecto protector contra la atopia y el asma, pudiendo haber inclusive un aumento del riesgo (124).

Los estudios observacionales no permiten sacar conclusiones con absoluta certeza por la posibilidad de confusión residual, mostrando, incluso, en ocasiones, resultados contradictorios. Sin embargo, en general, el peso de la evidencia está a favor de la lactancia como una estrategia de prevención.

28. Lactancia materna	Se recomienda promover la lactancia materna por los múltiples beneficios que brinda. En relación con el asma, se recomienda promoverla debido a que puede tener un efecto protector que se presenta en los primeros años de vida.
------------------------------	--

4.1.4 Fórmulas de leche infantil modificadas

Los estudios de fórmulas infantiles de leches modificadas no tienen seguimientos a largo plazo para establecer si tienen algún impacto en el asma. Una revisión de Cochrane identifica hallazgos inconstantes sobre la metodología utilizada con estudios de fórmulas hidrolizadas y recomienda que no pueden ser recomendadas como parte de las estrategias de prevención del asma (125). Una revisión del uso de fórmulas de soya no encontró efectos significativos sobre el asma o sobre cualquier otra enfermedad alérgica (125). En ausencia de datos del beneficio del uso de leches de fórmulas infantiles, no es posible hacer una recomendación como estrategia para la prevención del asma en la niñez.

29. Fórmulas de leche infantil modificadas	No se sugiere el uso de leches de fórmulas infantiles modificadas como estrategia preventiva para evitar el desarrollo de asma.	✓
---	---	---

4.1.5 Interrupción de la lactancia

Existe evidencia contradictoria relacionada con la asociación entre la introducción de alimentos alergénicos en la dieta de los lactantes y el desarrollo de alergia y eccema atópico; no hay datos relacionados con la introducción de

alimentos y el desarrollo de asma (126). En un estudio, la introducción tardía del huevo no se asoció con una disminución significativa de las sibilancias en niños preescolares (127). En ausencia de información sobre los resultados de la interrupción de la lactancia en relación con el asma, no se pueden hacer recomendaciones.

30. Interrupción de la lactancia	No se sugiere hacer modificaciones en los esquemas rutinarios de la interrupción de la lactancia practicados en el país, como estrategia preventiva del asma.	✓
---	---	---

4.1.6 Suplemento nutricional

Los aceites de pescado tienen un alto contenido de ácidos grasos poliinsaturados omega 3. Las dietas occidentales tienen bajos niveles de estos ácidos grasos con un aumento significativo en la ingestión de ácidos grasos poliinsaturados omega 6. Este cambio en el contenido de ácidos grasos poliinsaturados, se ha sugerido como asociado con aumento en los índices de enfermedades alérgicas y asma (126). Dos experimentos clínicos de asignación aleatoria han investigado la asociación entre el suplemento dietético temprano con aceite de pescado y la presencia de asma en niños con alto riesgo de enfermedad atópica (al menos, un padre o un hermano con atopia con asma o sin ella); se encontró en un estudio que la dieta materna rica en aceite de pescado durante el embarazo se asociaba con una reducción de la secreción de citocinas de células mononucleares en la sangre del cordón; sin embargo, los efectos sobre la presentación clínica en el primer año de vida de eccema atópico, sibilancias y tos, fueron marginales (128).

En el segundo estudio, el suplemento temprano con aceite de pescado en la infancia con evitación de los ácaros o sin ella, se asoció con una reducción significativa de sibilancias a los 18 meses de vida; sin embargo, a los 5 años de edad, el suplemento con aceite de pescado no se asoció con efectos sobre el asma o enfermedad atópica (129). En ausencia de datos sobre el beneficio del suplemento alimentario con el uso de aceites de pescado durante el embarazo, no es posible hacer una recomendación como una estrategia para prevenir el asma.

31. Suplemento nutricional	No se recomienda la ingestión de aceite de pescado como suplencia nutricional de ácidos grasos poliinsaturados omega 3 durante el embarazo como medida preventiva para evitar el desarrollo de asma.
-----------------------------------	--

4.1.7 Otros nutrientes

Un número de estudios observacionales ha encontrado asociación entre la presencia de asma y la reducción materna de la ingestión de selenio o vitamina E, basados en niveles de sangre de cordón umbilical (130, 131). Sin embargo, hasta el momento no hay estudios de intervención con relación al selenio o a la vitamina E y, por lo tanto, no hay suficiente información para hacer recomendaciones en relación con la dieta de suplementos en las maternas y estrategias de prevención de asma (132).

32. Otros nutrientes	No se sugiere la ingesta de otro tipo de nutrientes durante la gestación y/o los primeros 6 meses de vida como una estrategia para prevenir el asma en la niñez.	✓
-----------------------------	--	---

4.1.8 Exposición microbiana

La “hipótesis de la higiene”, concepto también descrito como “la hipótesis de la exposición microbiana”, sugiere que la exposición temprana a productos microbianos podría cambiar –disminuir– la respuesta alérgica, previniendo las enfermedades alérgicas como el asma. La hipótesis se basa en algunos estudios epidemiológicos que comparan grandes poblaciones que se han expuesto o no a productos microbianos (133, 134).

Un experimento clínico de asignación aleatoria sobre los probióticos de *Lactobacillus* suministrados a las madres, reportó una reducción en la incidencia de eccema atópico en sus hijos; sin embargo, no tuvo efecto sobre los anticuerpos IgE o la respuesta en las pruebas cutáneas. El pequeño tamaño de la muestra y el corto plazo en el seguimiento limitan su interpretación (135).

En el momento, no hay conocimiento suficiente sobre la ecología de la flora intestinal en la infancia. Las bifidobacterias pueden ser más importantes que los lactobacilos en reducir la propensión a la enfermedad alérgica (136). No hay suficiente información que indique que el uso de probióticos en la dieta durante el embarazo reduce la incidencia de asma en la niñez.

33. Exposición microbiana	No se recomienda el uso de probióticos en la dieta de mujeres embarazadas como medida preventiva para evitar el desarrollo de asma.	D
----------------------------------	---	---

4.2 Profilaxis secundaria

4.2.1 Control del polvo casero

La exposición a alérgenos inhalados en personas sensibilizadas se ha asociado con un incremento de los síntomas de asma, del grado de hiperreacción bronquial y del deterioro de la función pulmonar (94, 137, 138); sin embargo, aunque algunos estudios, no controlados, en las alturas sobre la reducción de su exposición han encontrado algunos beneficios, no existe suficiente información que sustente que estas medidas disminuyen la morbilidad o la mortalidad por asma (139).

La revisión Cochrane sobre las medidas de control de ácaros en un ambiente doméstico normal ha concluido que los métodos químicos y físicos que ayudan a reducir la exposición a ellos no pueden ser recomendados (140). Estudios posteriores con un número importante de pacientes tienden a sustentar esta conclusión (141, 142). La heterogeneidad de los estudios con respecto a la intervención y seguimiento de los resultados hacen que la interpretación de las revisiones sistemáticas sea difícil.

Los estudios de los sistemas de barrera para los colchones han sugerido que son beneficiosos en relación con la necesidad de tratamiento para el asma y la mejoría en la función pulmonar (143, 144). Se requieren estudios más amplios y controlados que integren diferentes estrategias para la reducción de los ácaros intradomiciliarios. En la actualidad, las medidas de control de ácaros no parecen ser un método costo-efectivo que logre beneficio alguno; de hecho, las medidas para disminuir los ácaros del polvo domiciliario reducen el número de ácaros, pero no tienen un efecto sobre la gravedad del asma.

34. Control del polvo casero	Se sugiere realizar las siguientes intervenciones en familias de niños asmáticos que tengan evidencia de alergia al polvo casero y quieran realizar medidas intentar para controlarlo: - Utilizar protectores de colchones, - Eliminar las alfombras, - Eliminar los juguetes de peluche de la cama de los niños, - Lavar regularmente la ropa de cama con agua caliente, - Utilizar acaricidas para tapicerías y - Lograr una buena ventilación con deshumecedores o sin ellos.	√
-------------------------------------	--	---

4.2.2 Otros alérgenos

Aunque los alérgenos animales, en especial los de perro y los de gato, son provocadores potentes de síntomas de asma, los efectos reportados de la remoción de mascotas de los hogares son controversiales (145-147). En los hogares donde ya no hay gato pero todavía se detectan alérgenos de gato, puede ser útil usar medidas preventivas adicionales tales como los filtros de aire y los limpiadores de vacío de alto rendimiento para pacientes alérgicos a los gatos (148, 149).

Aunque la exposición a hongos se ha asociado de manera importante a las hospitalizaciones y al incremento de mortalidad por asma, ningún experimento clínico de asignación aleatoria ha analizado la asociación entre la disminución a la exposición a hongos y el grado de control del asma.

Los estudios que han intentado demostrar alguna asociación entre las medidas tendientes a disminuir la exposición a los alérgenos de cucarachas y el control del asma han reportado resultados contradictorios (150).

Las estrategias individuales de prevención de aeroalérgenos tienen poco o ningún beneficio; sin embargo, aquellas dirigidas a múltiples alérgenos intradomiciliarios tienen mayor utilidad e incluso han demostrado ser costo-efectivas (151, 152).

35. Otros alérgenos	Se recomienda realizar las siguientes intervenciones en pacientes asmáticos: - Indagar acerca de la exposición a alérgenos inhalados, principalmente, alérgenos intradomiciliarios y su efecto potencial en el asma del paciente; - Reducir la exposición a los alérgenos a los que está sensibilizado y expuesto; - Evitar los alérgenos mediante un enfoque multifacético y comprensivo, y - Considerar intervenciones educativas multifacéticas para el control de los alérgenos en la casa.	A
----------------------------	---	---

En resumen, con relación a los alérgenos por inhalación, se recomienda

que los pacientes que padecen de asma en cualquier nivel de gravedad deberían ser interrogados sobre la exposición a este tipo de alérgenos, en particular a los inhalados en ambientes interiores por su potencial efecto sobre el asma.

Se debe recomendar evitar la exposición al humo de cigarrillo y a otros irritantes ambientales respiratorios, tales como el humo de las estufas de leña y de chimeneas y, si es posible, las sustancias con olores fuertes; evitar el ejercicio al aire libre cuando los niveles de contaminación del aire sean altos, y evitar los alimentos que contengan sulfitos y otros componentes conservantes y colorantes a los que se es sensible.

Es posible realizar las pruebas cutáneas de alergia o las pruebas in vitro para determinar la presencia de anticuerpos IgE específicos a los alérgenos de ambientes interiores al que está expuesto el paciente durante todo el año. Estas pruebas constituyen la única manera confiable para determinar la sensibilidad a alérgenos perennes.

En pacientes seleccionados que padecen de asma de cualquier nivel de gravedad, la detección de anticuerpos específicos de IgE a alérgenos (estacionales o perennes), se puede indicar como base para educar al paciente y para una posible intervención con inmunoterapia.

Se debe evaluar el significado clínico de las pruebas cutáneas de alergia positivas, a la luz del contexto de la historia clínica del paciente. Aunque las pruebas cutáneas de alergia y las pruebas in vitro son confiables para determinar la presencia de IgE específica (153, 154), no son útiles para determinar si la IgE específica es responsable de los síntomas del paciente.

Con base en los datos de niños en los Estados Unidos, se estima que, al menos, el 70 % de los niños asmáticos tiene asma persistente (155, 156), que alrededor del 80 % de esta población está expuesta a ácaros de polvo domiciliario (157, 158), el 60 % a gato o perro, y un porcentaje mucho menor a los dos animales (159). Se reporta igualmente que las cucarachas están presentes, sobre todo, en los centros de las ciudades y en el sur de los Estados Unidos.

Como ya se mencionó anteriormente, las pruebas cutáneas de alergia y las pruebas in vitro son necesarias para educar a los pacientes sobre el papel de los alérgenos en su enfermedad.

La cama del paciente es la fuente más importante de los ácaros del polvo que deben ser controlados. El lavado de la ropa de cama debe ser frecuente y se aconseja preferiblemente con agua caliente, aunque el agua fría con detergente y cloro también pueden ser eficaces (160, 161). Varios estudios apoyan la eficacia de la evitación del alérgeno en el tratamiento del asma (150, 162-166). Por lo tanto, la mayor conclusión es que la evitación eficaz del alérgeno requiere un enfoque integral dado que los pasos individuales aislados, son ineficaces (167).

No hay pruebas suficientes para hacer recomendaciones específicas con respecto a los componentes de la dieta que se debe consumir o evitar y que afecte

el asma. No hay datos suficientes para recomendar algunas estrategias dietéticas específicas para prevenir el desarrollo del asma. Una serie de estudios ha investigado manipulaciones de la dieta y ambientales como medidas preventivas para el asma y las alergias, sus diseños no han sido uniformes, haciendo difícil establecer conclusiones firmes. La mayoría de estas intervenciones han sido evaluadas durante un período de tiempo relativamente corto, lo que limita su interpretación en relación con su efecto a largo plazo.

Las intervenciones que han evaluado la disminución de los ácaros del polvo en las casas de los hijos de padres atópicos han demostrado ser eficaces para reducir los niveles de ácaros del polvo per se y para reducir la incidencia de las sibilancias (115, 168). Mientras que una evaluación prospectiva sobre la reducción de los ácaros del polvo domiciliario y el evitar la leche de vaca utilizando la lactancia materna o fórmulas hidrolizadas, mostró efectos de protección a los 8 años de seguimiento (111).

La lactancia materna y el evitar los ácaros del polvo, las mascotas y el humo del tabaco fueron factores de protección a los 7 años de seguimiento (113). Los ensayos que evalúan la lactancia materna, en general, han demostrado un beneficio en cuanto a protección contra el asma (169-171) pero existen estudios contradictorios (172, 173).

La exposición a mascotas como factor preventivo o de provocación es controversial (174, 175). Hay datos que apoyan el desarrollo de tolerancia en lugar de enfermedad clínica después de la exposición al gato (147), también hay información en contra (123).

La modificación en la dieta, el suplemento con antioxidantes o la utilización de ácidos grasos poliinsaturados omega 3 para reducir la probabilidad del riesgo de presentación de asma y enfermedades alérgicas, requiere mayor investigación (176). Los estudios preliminares con los probióticos parecen prometedores (135, 177), aunque se requieren más estudios antes de recomendarlos de manera rutinaria.

4.2.3 Exposición al humo de cigarrillo

La exposición al humo de cigarrillo afecta negativamente la calidad de vida, la función pulmonar, la necesidad de medicamentos de rescate para el tratamiento de los episodios agudos de asma y el control a largo plazo de la enfermedad con el uso de corticosteroides inhalados (178-181). Esto conlleva una mayor demanda de los servicios de salud de niños y adultos con asma (182).

Existe información de que hay una relación entre los niños con exposición pasiva al cigarrillo y el aumento del riesgo de sufrir síntomas de asma durante la niñez, principalmente, si hay otros factores de riesgo asociados. Los estudios demuestran que los niños con padres fumadores tienen mayores riesgos de

desarrollar asma durante la niñez. La magnitud del mismo resulta mayor si es la madre quien fuma de manera activa. El impacto se ha medido exclusivamente sobre la gravedad de la enfermedad. Los estudios observacionales han confirmado una reducción en la misma al suspender el tabaquismo de los padres (25, 33).

Aun cuando el fumador activo traslade su hábito a lugares externos o alejados del domicilio, el riesgo definitivamente no se modifica. Lo que impacta y suele ser un problema de salud pública es hacer entender a los padres que la exposición del niño al tabaco durante el embarazo y posteriormente, afecta el desarrollo pulmonar (38).

Aunque los estudios que han evaluado los efectos de dejar de fumar en el grado de control del asma son pocos, sí permiten hacer recomendaciones específicas al respecto. Dos estudios han demostrado una asociación entre la cesación del tabaquismo por parte de los padres y disminución de la gravedad del asma de sus hijos (24, 26). Un estudio en adultos demostró asociación entre la cesación del tabaquismo y la mejoría de la calidad de vida relacionada con el asma, en síntomas y en menores necesidades de medicamentos (27).

36. Evitar el cigarrillo	Con respecto al cigarrillo se recomienda: - Informar a los padres de niños asmáticos acerca de las consecuencias del tabaquismo para ellos mismos y para sus hijos, incluyendo la relación entre cigarrillo materno y sibilancias en el lactante y su asociación con asma persistente. - Ofrecer un adecuado apoyo para que dejen de fumar. - Informar que ningún niño, asmático o no, debe fumar o exponerse a ambientes con humo de cigarrillo. - Indagar por la exposición a humo de cigarrillo o tabaquismo en el paciente asmático e invitar a quienes fumen o convivan con niños a adherirse a programas antitabaquismo.	C
---------------------------------	--	----------

4.2.4 Contaminación ambiental

Los pacientes con asma expuestos a NO₂ (óxido nítrico), SO₂, formaldehído y compuestos orgánicos volátiles han demostrado mayor riesgo de presentar incremento en la frecuencia en el uso de B₂, empeoramiento en el componente inflamatorio, mayor probabilidad de sensibilización a aeroalérgenos y una mayor propensión y intensidad de exacerbaciones por virus (28).

De igual manera, la exposición durante la infancia y años preescolares a hornos a gas sin ventilación, incrementan el riesgo de sibilancias, asma e hiperreacción bronquial y facilita la sensibilización a ácaros. Las observaciones analíticas también confirman un mayor riesgo de pérdida de función pulmonar (VEF₁) en niños preescolares que se exponen de manera continua a este mismo tipo de electrodomésticos (29).

Finalmente, el humo de chimeneas, aerosoles y olores fuertes puede estar relacionado con el desencadenamiento de crisis de asma en los niños (47, 48).

La contaminación ambiental puede producir aumento de las exacerbaciones del asma, siendo mucho menores los efectos que con la exposición a infecciones o alérgenos; sin embargo, hacen falta más estudios para demostrarlo (46, 183).

37. Contaminación ambiental	Se recomienda - No practicar ejercicio en el exterior cuando hay altos niveles de contaminación ambiental - No exponerse a estufas de gas, humo de madera quemada o leña y olores fuertes en lugares que no son ventilados.	C
------------------------------------	---	---

4.2.5 Inmunoterapia

Inmunoterapia subcutánea

En pacientes seleccionados que padecen asma en cualquier nivel de gravedad, se debe evaluar la sensibilidad a los alérgenos a los cuales el paciente está expuesto por medio de pruebas cutáneas o pruebas in vitro, detectando la sensibilidad específica mediada por IgE a alérgenos perennes o estacionales como base para su educación sobre el papel de los alérgenos, para su evitación o inmunoterapia.

La inmunoterapia se reserva para aquellos pacientes con sensibilidad específica mediada por IgE a alérgenos (pruebas cutáneas, RAST), cuyos síntomas se presentan durante todo el año o durante la mayor parte de éste y en quienes es difícil controlar los síntomas con el tratamiento farmacológico porque el

medicamento no es eficaz o porque se requieren múltiples medicamentos o porque el paciente no acepta el uso de medicación.

Se ha demostrado que la inmunoterapia específica induce una gran variedad de respuestas inmunológicas que incluyen la modulación de las células T y las células B, la generación de células T reguladoras específicas al alérgeno, el aumento de niveles específicos de IgG4, IgG1 e IgA, la disminución de la IgE y la disminución de la infiltración de los tejidos por los mastocitos y eosinófilos. La relevancia de estos cambios inmunológicos en la eficacia clínica de la inmunoterapia específica está aún por establecerse (184).

Los estudios controlados del uso de la inmunoterapia, por lo general, realizados con alérgenos individuales, han demostrado la reducción de los síntomas del asma causados por la exposición a pastos, gatos, perros, ácaros del polvo, ambrosía y alérgenos de los hongos *Cladosporium* spp. y *Alternaria* spp. (185-190). Un estudio reciente con *A. alternata* encontró una reducción de los síntomas de asma y rinoconjuntivitis en niños y adolescentes, sin efectos colaterales significativos (191). Un metaanálisis de Cochrane de 75 estudios de asignación aleatoria, controlados con placebo, concluyó que la inmunoterapia era efectiva para el asma con reducción significativa de los síntomas y de la medicación, y con mejoría de la hiperreacción bronquial. Este metaanálisis incluyó 36 ensayos de alergia a ácaros del polvo doméstico, 20 de alergia a pólenes, 10 de alérgenos de animales, dos a *Cladosporium* spp., uno a látex y seis a múltiples alérgenos (192).

Se han reportado algunos estudios con mezclas de múltiples alérgenos que son usados comúnmente en la práctica clínica. Uno de ellos que incluía dosis altas de alérgenos a los que los niños eran sensibles, demostró una reducción en los síntomas de asma comparado con dosis bajas de los mismos alérgenos o con placebo (198).

Si bien la inmunoterapia con alérgenos puede tener una duración de 3 a 5 años, un estudio prospectivo reciente en pacientes con asma y rinitis, alérgicos al ácaro del polvo doméstico *Dermatophagoides pteronyssinus*, demostró que tres años eran suficientes (193). Las reacciones graves a la inmunoterapia, excepcionalmente fatales, especialmente broncoconstricción, son más frecuentes en pacientes con asma, especialmente en aquellos con asma pobremente controlada, comparadas con aquellos que tienen rinitis alérgica (189, 194). Si la inmunoterapia con alérgenos se elige como tratamiento, debe ser administrada solamente en el consultorio de un médico con la disponibilidad de instalaciones apropiadas y personal capacitado para tratar este tipo de reacciones que, aunque son raras, pueden ocurrir (195, 196). Por esta razón, el entusiasmo por el uso de la inmunoterapia en el asma difiere considerablemente entre los expertos (192, 197).

Hacen falta más datos que comparen el papel de la inmunoterapia y de la farmacoterapia en el tratamiento del asma, por lo que se requieren más estudios

comparativos (198). La inmunoterapia para la rinitis alérgica ha demostrado que tiene un efecto de arrastre después de haberse suspendido la terapia (199).

38. Inmunoterapia subcutánea	Se recomienda la inmunoterapia subcutánea para aquellos pacientes con sensibilidad específica IgE mediada a alérgenos (pruebas cutáneas, RAST), cuyos síntomas se presenten durante todo el año o durante la mayor parte de éste y en quienes es difícil controlarlos con el tratamiento farmacológico porque el medicamento no es eficaz, o porque se requieren múltiples medicamentos o porque el paciente no acepta el uso de medicación. Se recomienda considerar la inmunoterapia en pacientes asmáticos cuando un alérgeno clínicamente significativo no se pueda evitar. Se recomienda discutir plenamente con los pacientes el potencial de reacciones alérgicas graves a la terapia.	B
-------------------------------------	---	---

Inmunoterapia sublingual

Ha habido un creciente interés en el uso de la inmunoterapia sublingual (200), dado que se asocia con muchos menos efectos secundarios que la inmunoterapia subcutánea. La inmunoterapia sublingual es efectiva en el asma, con beneficios que persisten 4 a 5 años (201) y hasta 7 u 8 años después de su finalización (202), y está casi libre de síntomas sistémicos, lo que permite su administración en casa. Sin embargo, los estudios comparativos sugieren que la inmunoterapia sublingual es menos eficaz que la que se administra por vía subcutánea (203, 204). Una revisión sistemática sugirió que hay algunos beneficios para el control del asma pero la magnitud del efecto es pequeña (205).

Un metaanálisis de estudios doble ciego, de asignación aleatoria y controlados con placebo evaluó la eficacia de la inmunoterapia sublingual en el tratamiento de niños asmáticos alérgicos, y se obtuvo una reducción en los síntomas y en el uso de medicación de rescate, comparada con el placebo (206). Se necesitan más estudios clínicos de asignación aleatoria controlados con placebo.

39. Inmunoterapia sublingual	No se recomienda administrar inmunoterapia sublingual para el	B
-------------------------------------	---	---

	tratamiento del asma en la práctica habitual.	
--	---	--

Inmunoterapia como profilaxis primaria

Se ha reportado que la inmunoterapia puede prevenir el desarrollo de nuevas sensibilizaciones en niños y adultos sensibilizados en una ocasión: tres estudios observacionales con controles coetáneos no tratados en más de 8.000 pacientes encontraron que la inmunoterapia con alérgenos en individuos con alergia única reducía el desarrollo subsecuente de nuevas sensibilizaciones alérgicas después de 3 a 4 años de seguimiento (207-209).

La inmunoterapia puede prevenir el desarrollo de asma en los niños que tienen rinitis alérgica: un estudio que comparaba la inmunoterapia con alérgenos de polen en niños con rinitis alérgica con controles contemporáneos no tratados informó una disminución en la tasa del inicio del asma durante los 3 años de tratamiento (210). Esto, junto con la evidencia de que la persistencia de su efecto puede durar, al menos, 2 años después de su interrupción (211), sugiere que la inmunoterapia debe considerarse cuando hay un componente alérgico significativo en la presentación de los síntomas del paciente.

40. Inmunoterapia como profilaxis primaria	No se sugiere administrar inmunoterapia para profilaxis primaria de asma	√
---	--	---

4.2.6 Manipulación alimentaria

Hay pocos estudios que demuestren que existe protección por parte de algunos alimentos en los pacientes asmáticos, sin embargo, de la poca información que se cuenta la más relevante está dirigida al papel que pueden jugar algunos alimentos específicos como los electrolitos, el aceite de pescado, las vitaminas y los probióticos (212).

Electrolitos

Si bien se han explorado algunas asociaciones relacionadas con la ingestión de sal, la gravedad del asma y el incremento de la hiperreacción en la vía aérea, una revisión sistemática confirmó que la reducción en el aporte de sal modificaba solo discretamente los desenlaces de control, sin especificar a cuales hacía referencia y recomienda no suspender de la dieta el aporte de sal como medida para lograr el control de la enfermedad.

En relación al magnesio, existen asociaciones débiles que relacionan niveles bajos de magnesio con hiperreacción bronquial, sin embargo, se concluye

que se necesitan experimentos clínicos adicionales que evalúen el verdadero papel del magnesio sobre el control de la enfermedad (130, 131, 213).

Aceite de pescado, lípidos omega 3

Las revisiones sistemáticas que han evaluado el control de la inflamación con el suplemento de aceite de pescado fallaron en demostrar un beneficio sobre el control del asma (129).

Los datos preliminares sugieren que las vitaminas antioxidantes y los ácidos grasos omega 3 disminuyen el desarrollo de asma y la intensidad de los síntomas pero no hay conclusiones definitivas de que algún factor de la dieta prevenga o exacerbe la enfermedad (214).

No es posible garantizar que la exposición temprana a antioxidantes, ácidos grasos poliinsaturados omega 3 y probióticos resulte suficiente para evitar la aparición de asma en niños; no obstante, algunos resultados preliminares son prometedores (126, 129).

Vitaminas, oligoelementos y minerales

Varios estudios observacionales han sugerido una menor prevalencia de asma con la exposición a vitamina C, vitamina E y selenio. No obstante, la intervención con vitaminas y oligoelementos no representa necesariamente la consecución de mejores resultados clínicos ni de función pulmonar.

Además, las observaciones hechas en niños y en adultos presumen un mejor comportamiento de la función pulmonar con la ingestión abundante y rutinaria de fruta fresca y vegetales; sin embargo, no hay estudios disponibles en el momento que concluyan firmemente que la administración habitual mejore en forma significativa los desenlaces de asma (215, 216).

41. Electrolitos, aceite de pescado, lípidos omega 3, vitaminas, oligoelementos y minerales	No se sugiere hacer cambios en la dieta del paciente con asma. Los niños con asma deben recibir una dieta balanceada semejante a la que ingieren los niños sin asma.	√
--	--	---

Probióticos

A pesar de haberse demostrado en modelos animales que la modificación negativa de la flora intestinal incrementa el riesgo del asma, solo un estudio ha confirmado efectos favorables sobre los resultados intermedios, como la reducción

de la concentración de eosinófilos de la vía aérea sin mejoría sobre resultados “duros” clínicos adicionales (136, 177).

42. Probióticos	No se recomienda el uso de probióticos para el manejo del asma.	B
------------------------	---	----------

Reducción de peso en niños obesos con asma

La obesidad está asociada con la persistencia y gravedad del asma tanto en niños como en adultos. Sin embargo, la relación entre obesidad y alergia es controvertida. Los efectos de la obesidad sobre el asma resultan independientes de la dieta y de la actividad física, aunque estos tres factores están claramente relacionados.

Muchos estudios han confirmado la asociación entre el incremento del índice de masa corporal (obesidad) y el asma. De igual manera, las observaciones analíticas han establecido los mecanismos fisiopatológicos que explicarían esta asociación (217-220). No obstante, un solo estudio de asignación aleatoria en paralelo logró demostrar que la reducción del peso corporal estaba asociada a un mejor control del asma (221).

43. Reducción de peso en niños obesos con asma	Se recomienda la reducción de peso en pacientes obesos con asma, para mejorar su estado general de salud y mejorar el nivel de control de su enfermedad.	C
---	--	----------

Vacunación

Aunque se ha insinuado que la vacunación contra la influenza puede estar relacionada con la exacerbación de ciertos síntomas respiratorios, los beneficios obtenidos superan este posible efecto secundario (222-224).

Los estudios en niños han demostrado que la vacunación contra la influenza produce una pequeña mejoría en la calidad de vida. Es posible que la respuesta inmune a la vacuna se altere en los pacientes que están bajo tratamiento con dosis altas de corticosteroides inhalados, pero se necesitan más estudios al respecto con el fin de confirmar esta presunción (224, 225).

Las investigaciones recientes en adultos y en niños han encontrado resultados incongruentes del nivel de protección obtenido con la vacuna de influenza y la reducción en la tasa de reagudizaciones causadas por el virus durante la estación de invierno (223). Además, es escasa la evidencia que sustenta un beneficio específico de la vacuna contra neumococo en los pacientes

con asma (226).

El Advisory Committee on Immunization Practices recomienda la vacuna inactivada contra la influenza para las personas con enfermedades pulmonares crónicas, incluyendo asma, debido a que son consideradas de alto riesgo para complicaciones de influenza, como la hospitalización y el uso de antibióticos (CDC, 2006). No obstante, la vacuna no se debe administrar con la expectativa que reduzca la frecuencia o la intensidad de las exacerbaciones durante la estación de influenza (222, 223, 227).

44. Vacunación	Se recomienda : - Administrar todas las vacunas a los niños con asma en su forma habitual, independiente de alguna consideración relacionada con la presencia de su enfermedad y - Aplicar anualmente la vacuna de influenza inactivada a los pacientes con diagnóstico de asma; es seguro administrarla a niños mayores de 6 meses y adultos.	B
-----------------------	--	----------

4.3 Medicina alternativa y complementaria

Se han llevado a cabo pocos estudios que pretendan evaluar la eficacia de las diferentes medicinas alternativas y complementarias, y la mayoría tiene problemas metodológicos importantes. Además, se considera que puede existir un sesgo de publicación dado por la mayor probabilidad de los investigadores a publicar estudios con resultados positivos (a favor de la intervención). Esto no quiere decir que estas terapias no sean efectivas, pero sí que se requiere un mayor número de estudios de mejor calidad metodológica que sustente su uso en los pacientes con asma.

4.3.1 Homeopatía

Aunque hay estudios que han reportado efectos positivos de la homeopatía en los pacientes con asma, estos estudios no fueron realizados con terapia individualizada, que es la manera habitual como se administra (228).

Un metaanálisis de la colaboración Cochrane para determinar si la adición de la homeopatía al tratamiento convencional del asma producía una mejoría en los resultados relacionados con la seriedad de los síntomas, la función pulmonar y la calidad de vida tanto en adultos como en niños, no encontró ninguna diferencia significativa. Solamente dos estudios, de los cuales uno fue en niños, utilizaron un

enfoque individual de la homeopatía sin observarse ningún beneficio en los pacientes con asma (229, 230)

Recientemente, Thompson, et al., (231) en un estudio de asignación aleatoria, controlado, evaluaron en niños, no sólo la eficacia de la homeopatía en el tratamiento del asma pediátrica sino, además, su impacto económico como terapia de adición al tratamiento farmacológico en niños ubicados en el paso 2 de tratamiento de las guías británicas de asma, con el propósito de observar especialmente si existía mejoría en su calidad de vida. El análisis de los resultados no pudo demostrar variación alguna en la calidad de vida de estos niños, ni tampoco un beneficio económico adicional ya que su instauración no modificó positivamente la necesidad de buscar atención en los centros primarios de atención.

45. Homeopatía	No se recomienda la homeopatía como parte del tratamiento del asma	A
-----------------------	--	----------

4.3.2 Acupuntura

Una revisión sistemática de la literatura de 12 estudios con 350 sujetos, tuvo como objetivo evaluar si la acupuntura aplicada mediante aguja, láser o presión, resultaba en un mejor control de la enfermedad. El análisis no encontró diferencias significativas en términos de mejoría sobre la función pulmonar (VEF₁), la necesidad de medicamentos o la calidad de vida. Solo pudo comprobarse una discreta mejoría en la intensidad de los síntomas respiratorios. No fue posible evaluar si existían o no resultados favorables con la colocación de acupuntura por presión (232, 233).

Más recientemente, Schweet, et al., (234) expusieron a 46 niños y adolescentes en tratamiento con B₂ de acción corta y uso regular de corticosteroides inhalados, a 12 sesiones de acupuntura con aguja durante 30 minutos por 4 semanas o a acupuntura enmascarada con placebo. Se encontró que hubo una reducción de 4,4% en la variabilidad del flujo espiratorio pico después de la intervención y modificaciones en la escala STAIC (State Trait Anxiety Inventory for Children) con una reducción significativa de la ansiedad específica generada por el mal control de la enfermedad. Sin embargo, no se modificaron favorablemente otros resultados de la función pulmonar ni puntuaciones de la calidad de vida.

Finalmente, Wechsleer, et al., (235) demostraron que no existía mejoría en los desenlaces relacionados con la función pulmonar pero podría presentarse mejoría subjetiva sobre la intensidad de los síntomas que se explica por un efecto placebo.

46. Acupuntura	No se recomienda el uso rutinario de acupuntura en niños con diagnóstico de asma.	B
-----------------------	---	----------

4.3.3 Hierbas y medicina tradicional china

Con el objetivo de evaluar la eficacia de los extractos de plantas y de hierbas para el manejo del asma, Clark, et al., hicieron recientemente dos revisiones sistemáticas y metaanálisis. Aunque se observó un aumento discreto en el VEF₁ en dos de los estudios y una mejoría subjetiva de los síntomas medida con desenlaces poco precisos, los resultados no sustentan el uso rutinario de hierbas chinas para el manejo del asma (236, 237).

Un estudio doble ciego, de asignación aleatoria y prospectivo, conducido en 85 niños asmáticos con edades comprendidas entre los 7 y los 15 años en el cual se usaron capsulas de CUF2 (mezcla de 5 hierbas diferentes) comparadas contra placebo durante 6 meses, no encontró ninguna diferencia significativa con respecto a la necesidad de corticosteroides orales, seriedad de los síntomas, modificaciones de la función pulmonar o cambios de los marcadores inflamatorios serológicos (238).

La variación de la medición de los resultados, el número variable de plantas y de hierbas que componían cada infusión y la inclusión de estudios no ciegos en la ejecución de los diferentes metaanálisis no permiten recomendar el uso de plantas o de hierbas en el manejo rutinario del asma en niños (232, 236-238).

47. Hierbas y medicina tradicional china	No se recomiendan las hierbas y plantas chinas para el tratamiento del asma	B
---	---	----------

4.3.4 Yoga y respiración Buteyko

La justificación para el uso del yoga y de la respiración Buteyko en el asma tiene su fundamento en el control de la hiperventilación mediante la reducción de la frecuencia respiratoria. Se presume, entonces, que a menor número de respiraciones resulta menor la probabilidad de traspasar el umbral de reacción bronquial.

Recientemente, siete estudios experimentales y cuasiexperimentales se incluyeron en una revisión sistemática cuyo propósito era evaluar la efectividad del

yoga como opción para el manejo del asma. Aunque fue posible confirmar algunos resultados favorables, especialmente aquellos relacionados con mejor función pulmonar, menor reacción bronquial en respuesta a los estímulos con metacolina y menor necesidad de medicamentos de rescate, su deficiente rigor metodológico no permite extrapolar universalmente los resultados obtenidos (239).

En un pequeño estudio de pacientes que hacían ejercicios respiratorios que comprendían el yoga y el pranayama, se encontró una reducción discreta del componente de hiperreacción bronquial al reto con histamina (240).

Con respecto a la respiración Buteyko, existen cuatro estudios cuyos resultados han sugerido algunos beneficios en la reducción de síntomas respiratorios y de la necesidad de broncodilatadores pero sin mejoría en la función pulmonar (241-244). Un quinto estudio de asignación aleatoria, controlado, demostró después de 6 meses de intervención con respiración Buteyko en adultos tratados convencionalmente con corticosteroides inhalados, no solo un mejor control de la enfermedad sino también una reducción significativa en la dosificación de corticosteroides (245).

Con base en los efectos benéficos obtenidos especialmente sobre los síntomas respiratorios y sobre la función pulmonar, el yoga y la respiración Buteyko podrían ser consideradas para lograr un mejor control de síntomas de la enfermedad (232, 242-245).

48. Yoga y respiración Buteyko	Se recomienda considerar la técnica Buteyko para ayudar a los pacientes a controlar los síntomas de asma.	A
---------------------------------------	---	---

4.3.5 Hipnosis y terapias de relajación

Las terapias que involucran hipnosis y técnicas de relajación para el manejo del asma no han sido suficientemente comprobadas en niños. Una revisión sistemática que incluyó cinco estudios encontró algunos beneficios discretos en la intensidad de los síntomas y en menor magnitud sobre la función pulmonar (246).

Chiang, et al., (247) desarrollaron un estudio cuyo propósito era evaluar la efectividad de una intervención combinada conformada por autocontrol y respiración relajada en niños con asma moderada o grave, comparada con una intervención exclusiva de autocontrol. Se observó una disminución significativa en los niveles de ansiedad, lo cual puede ser la base para estructurar planes de tratamientos no farmacológicos para mejorar el control de la enfermedad.

49. Hipnosis y terapias de relajación	No se recomienda el uso de hipnosis o de terapias de relajación en forma rutinaria para el manejo del asma en niños. La relajación muscular puede beneficiar la función muscular.	A
--	--	---

5. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO (fig.2, fig. 3)

5.1 Objetivos del tratamiento

En la práctica clínica los pacientes pueden tener diferentes objetivos y buscar un equilibrio entre los objetivos del manejo de la enfermedad y los potenciales efectos secundarios o inconvenientes derivados de la administración de medicamentos necesarios para obtener el control total del asma.

El control del asma comprende la disminución de las manifestaciones mediante la intervención terapéutica y el alcance o cumplimiento de los objetivos de la terapia (tablas 19 a 22).

El general, el objetivo del tratamiento del asma es lograr el control de la enfermedad. Teniendo en cuenta los dominios del control (discapacidad y riesgo), los objetivos específicos son:

- Reducir la discapacidad, es decir, la frecuencia e intensidad de los síntomas y las limitaciones funcionales que presenta el paciente con asma, al lograr:
 - prevenir los síntomas crónicos y molestos, por ejemplo, la tos o la dificultad para respirar durante el día o la noche, o después del ejercicio;
 - usar de manera infrecuente –menos o máximo, 2 días por semana– el agonista β -2 de acción corta para el rápido alivio de síntomas; no se incluye la prevención del broncoespasmo inducido por el ejercicio;
 - mantener (casi) normal la función pulmonar;
 - mantener niveles normales de actividad; se incluye el ejercicio, alguna otra actividad física, asistencia a la escuela o al trabajo, y
 - satisfacer las expectativas de los pacientes y de sus familias en relación con el cuidado del asma.
- Reducir el riesgo, es decir, la probabilidad de exacerbaciones del asma, la disminución de la función pulmonar, la disminución del crecimiento pulmonar en los niños, o la presencia de efectos secundarios derivados de los medicamentos, al lograr:
 - prevenir las exacerbaciones recurrentes de asma y reducir la necesidad de consultas a urgencias y las hospitalizaciones;
 - prevenir la pérdida de la función pulmonar, y en los niños, prevenir la disminución del crecimiento pulmonar, y
 - proporcionar farmacoterapia óptima con mínimos efectos secundarios o sin ellos.

Cuando el asma no está controlada, disminuye la calidad de vida y aumenta la utilización de los servicios de salud. El nivel de control de asma (bien controlado, no controlado y parcialmente controlado) es el grado en el cual ambas dimensiones de las manifestaciones de asma, discapacidad y riesgo, disminuyen por la intervención terapéutica. El nivel de control determina si se debe mantener o ajustar la terapia.

Objetivos del tratamiento		Enfoque del escalonamiento terapéutico
Se recomienda 50. Intentar alcanzar el control del asma a largo plazo con la menor cantidad de medicación y con mínimo riesgo de efectos secundarios	A	• Clasificar la gravedad de la enfermedad, • Comenzar la terapia en el escalón más apropiado para el nivel inicial de la enfermedad • Controlar tempranamente el asma y mantener el escalonamiento terapéutico (o la intensificación de la terapia) el tiempo que sea necesario y realizar una reducción escalonada de la terapia cuando el control es bueno.
51. Buscar un equilibrio entre los objetivos del manejo de la enfermedad y los potenciales efectos secundarios derivados de la administración de medicamentos necesarios para obtener el control total del asma.	√	• Antes de iniciar un nuevo medicamento el médico debe estar seguro de que el paciente tiene buena adherencia al tratamiento, adecuada técnica inhalatoria y eliminar factores precipitantes

5.2 Directrices para iniciar la terapia farmacológica

Para establecer el tratamiento, primero se clasifica la gravedad de la enfermedad, ya que el manejo escalonado del asma comprende comenzar la terapia en el escalón más apropiado para el nivel inicial de la enfermedad (Tabla 8, 9, 10). Una vez se inicia el tratamiento, su énfasis debe dirigirse al control del asma determinando si el objetivo de la terapia se ha alcanzado y si el ajuste (aumento o reducción escalonada) en ella es apropiado (Tabla 11). El objetivo es controlar tempranamente el asma y mantener el escalonamiento terapéutico (o la intensificación de la terapia) el tiempo que sea necesario y realizar una reducción escalonada de la terapia cuando el control es bueno.

En forma paralela a esta intervención, se requieren los siguientes

componentes de atención:

- evaluación de la gravedad del asma para decidir la terapia inicial,
- evaluación del nivel de control del asma para mantener o ajustar la terapia,
- educación del paciente,
- medidas de control ambiental y manejo de condiciones concomitantes en cada paso de la terapia y
- selección y uso de los medicamentos.

Antes de iniciar una nueva medicación, el médico debe evaluar el cumplimiento del tratamiento actual, la técnica de inhalación y eliminar los factores que la desencadenan.

La terapia farmacológica del asma se usa para prevenir y controlar los síntomas, mejorar la calidad de vida, reducir la frecuencia e intensidad de las exacerbaciones y revertir la obstrucción al flujo del aire.

Los medicamentos se clasifican en dos grupos:

- los de control a largo plazo, los cuales se toman diariamente para obtener y mantener el control de los pacientes con asma persistente, y
- los de acción rápida o mejoría rápida, también llamados de rescate o aliviadores, que producen una mejoría rápida de la obstrucción al flujo de aire y de la broncoconstricción asociada (tablas 8 a 11).

5.3 Escalón 1: asma leve intermitente

Los siguientes medicamentos se utilizan como broncodilatadores de acción corta:

- agonista beta-2 inhalado de acción corta (248),
- bromuro de ipratropio inhalado (249),
- agonistas beta-2 en tabletas (248) y
- teofilinas (248).

Los beta-2 de acción corta actúan más rápidamente y con menos efectos colaterales que las alternativas (248).

52. Se recomienda administrar un agonista beta-2 de acción corta como terapia de rescate para mejorar los síntomas agudos de asma.

D: < 5 años
B: 5 a 12 años
A: > 12 años

Frecuencia de las dosis de los agonistas beta-2 de acción corta

Los agonistas beta-2 de acción corta se pueden utilizar a necesidad o a intervalos regulares, máximo cada 6 horas.

El buen control de la enfermedad está asociado con poca o ninguna necesidad de agonistas beta-2 de acción corta. El requerir 10 a 12 inhalaciones (cada 4-6 horas) por día, es un marcador de asma con control deficiente que pone al paciente en riesgo de asma fatal.

Frecuencia de las dosis de los agonistas beta-2 de acción corta	
---	--

53. Se sugiere en aquellos niños que requieren beta-2 de acción corta en forma regular, revisar el tratamiento y administrar terapia de control.	
--	--

	√
--	---

5.4 Escalón 2: introducción de la terapia de control

5.4.1 Indicaciones de los medicamentos de control

La medicación de control se debe tomar diariamente a largo plazo para obtener el control del asma persistente. La medicación más efectiva a largo plazo es aquella que disminuye la inflamación característica del asma.

Niños de 0 a 4 años: se recomienda para disminuir el daño y el riesgo de exacerbaciones en lactantes y niños pequeños que tienen un índice predictor de asma positivo.

Se debe considerar para reducir el riesgo:

- en lactantes y niños pequeños que requieren tratamiento más de tres días por semana por un período de más de 4 semanas, y
- en los que presentan una segunda exacerbación que requiere tratamiento con corticosteroides sistémicos durante un periodo de 6 meses.

El tratamiento para niños pequeños, especialmente lactantes, que tienen asma no ha sido estudiado adecuadamente. La mayoría de las recomendaciones están basadas en datos limitados y extrapoladas de estudios en niños grandes o en adultos.

Niños de 5 a 11 años: la terapia de control en este grupo de edad está indicada en aquellos niños con asma persistente, independiente de su gravedad. Se debe utilizar un manejo escalonado, iniciando el tratamiento más apropiado para el nivel de gravedad de la enfermedad, con el objetivo de obtener el control desde su diagnóstico. Según este nivel de control inicial, la terapia se debe escalar o hacer una reducción escalonada como se especifica en otra sección.

54. Se recomienda administrar terapia de control en niños de 0 a 4 años cuando: - Tienen un índice predictor de asma positivo , o - Tienen síntomas que requieren tratamiento más de tres días por semana por un período de más de 4 semanas, o - Presentan una segunda exacerbación que requiere tratamiento con corticosteroides sistémicos durante un periodo de 6 meses.	A
Se recomienda administrar terapia de control en niños de 5 a 12 años cuando presentan asma persistente, independiente del grado de gravedad.	A

Tabla 8. Clasificación de la gravedad del asma en niños de 0 a 4 años

Categoría del asma	Síntomas	Síntomas nocturnos	Uso de agonista β_2 para el control de síntomas (sin prevención de síntomas con el ejercicio)	Interferencia con la actividad normal	Crisis que requieren corticoide oral *
Intermitente	≤ 1 día por semana	Ninguno	≤ 2 por semana	Ninguna	0-1 por año
Persistente leve	> 2 días por semana pero no diariamente	1-2 veces por mes	> 2 días por semana pero no diariamente	Mínima limitación	≥ 2 crisis que requieren esteroides en 6 meses, o 4 o más episodios de sibilancias por año con duración mayor a 1 día, y factores de riesgo para asma persistente
Persistente moderada	Síntomas diarios	3-4 veces por mes	Diariamente	Alguna limitación	≥ 2 crisis que requieren esteroides en 6 meses, o 4 o más episodios de sibilancias por año con duración mayor a 1 día, y factores de riesgo para asma persistente
Persistente grave	Síntomas continuos (durante todo el día)	Frecuentes	Varias veces por día	Extrema limitación	≥ 2 crisis que requieren esteroides en 6 meses, o 4 o más episodios de sibilancias por año con duración mayor a 1 día, y factores de riesgo para asma persistente

* Las exacerbaciones, independiente de su gravedad, pueden ocurrir en cualquier categoría y su frecuencia puede variar en el transcurso del tiempo.

Fuente: Guía NAEPP, 2007

Tabla 9. Clasificación de la gravedad del asma en niños de 5 a 11 años

Categoría del asma	Síntomas	Síntomas nocturnos	Uso de agonista β_2 para el control de los síntomas (sin prevención de síntomas con el ejercicio)	Interferencia con la actividad normal	Función pulmonar	Crisis que requieren corticoides orales *
Intermitente	≤ 2 días por semana	≤ 2 veces por mes	≤ 2 días por semana	Ninguna	VEF ₁ normal entre las crisis VEF ₁ ≥ 80 % del valor predicho o Relación VEF ₁ /CVF > 85 %	0-1 por año
Persistente leve	> 2 días por semana pero no diariamente	3-4 veces por mes	> 2 días por semana pero no todas las noches	Mínima limitación	VEF ₁ ≥ 80 % del valor predicho o Relación VEF ₁ /CVF > 80 %	> 2 en 1 año
Persistente moderada	Síntomas diarios	> 1 vez por semana pero no todas las noches	Diariamente	Alguna limitación	VEF ₁ = 60-80 % o Relación VEF ₁ /CVF = 75-80 %	> 2 en 1 año
Persistente grave	Síntomas continuos (durante todo el día)	Frecuentes, 7 veces por semana	Varias veces por día	Extrema limitación	VEF < 60 % del valor predicho o Relación VEF ₁ /CVF < 75 %	> 2 en 1 año

* Las exacerbaciones, independiente de su gravedad, pueden ocurrir en cualquier categoría y su frecuencia puede variar en el transcurso del tiempo. El riesgo relativo anual de crisis se puede relacionar con el VEF₁. Fuente: Guía NAEPP, 2007

Tabla 10. Clasificación de la gravedad del asma en niños de 12 años o mayores y en adultos

Categoría del asma	Síntomas	Síntomas nocturnos	Uso de agonista β_2 para control de síntomas (sin prevención de síntomas con el ejercicio)	Interferencia con la actividad normal	Función pulmonar*	Crisis que requieren corticoides orales **
Intermitente	≤ 2 días por semana	≤ 2 veces por mes	≤ 2 días por semana	Ninguna	VEF ₁ normal entre las crisis VEF ₁ ≥ 80 % del valor predicho o relación VEF ₁ /CVF normal	0-1 por año
Persistente leve	> 2 días por semana pero no diariamente	3-4 veces por mes	> 2 días por semana pero no todas las noches	Mínima limitación	VEF ₁ ≥ 80 % del valor predicho o relación VEF ₁ /CVF normal	> 2 en 1 año
Persistente moderada	Síntomas diarios	> 1 vez por semana pero no todas las noches	Diariamente	Alguna limitación	VEF ₁ > 60 % pero menor de 80 % o relación VEF ₁ /CVF reducida en 5 %	> 2 en 1 año
Persistente grave	Síntomas continuos (durante todo el día)	Frecuentes, 7 veces por semana	Varias veces por día	Extrema limitación	VEF ₁ < 60 % del valor predicho o relación VEF ₁ /CVF reducida > 5 %	> 2 en 1 año

* Relación VEF₁/CVF normal en pacientes de 8 a 19 años, 85 %..** Las exacerbaciones, independiente de su gravedad, pueden ocurrir en cualquier categoría y su frecuencia puede variar en el transcurso del tiempo. El riesgo relativo anual de crisis se puede relacionar con el VEF₁.
Fuente Guía NAEPP, 2007.

Tabla 11. Estados de control del asma

Característica	Controlada	Parcialmente controlada	No controlada
Síntomas diurnos	≤2 días por semana	>2 días por semana pero no diariamente	A través del día
Síntomas nocturnos o despertares	≤2 por mes	3-4 veces por mes	7 por semana
Tratamiento de rescate	≤2 días por semana	>2 días por semana	Varias veces al día
Limitación de la actividad	Ninguno	Limitación leve	Extremadamente limitado
Función (FEP o VEF ₁)	≥80 % del predicho	60-80 % del predicho o mejor personal	< 60 % del predicho o mejor personal
Exacerbaciones	0-1 por año	≥2 por año	

5.4.2 Selección del tratamiento de control

Para determinar el medicamento de control de primera línea para el asma en pacientes pediátricos, se valoraron diferentes estudios que midieron distintos resultados, principalmente mejoría de síntomas, mejoría de función pulmonar y prevención de crisis o exacerbaciones de asma. A pesar de que se determinó que la calidad de vida es un resultado clínicamente importante de considerar, infortunadamente, pocos estudios lo analizan.

En el momento actual, los corticosteroides inhalados son los medicamentos de control más efectivos para el tratamiento del asma en pacientes pediátricos de todos los grupos de edad (250-253), incluyendo los menores de 5 años, en los que ya hay estudios que demuestran la eficacia y seguridad en este grupo etario (254-265). En la mayoría de casos, el asma puede ser controlada con dosis bajas o intermedias de corticosteroides inhalados.

Sin embargo, se debe tener en cuenta que se han descrito distintos fenotipos de asma diferentes al del asma atópica, en los cuales no se ha demostrado que sea eficaz la administración continua de corticosteroides inhalados, como en los pacientes con episodios de sibilancias por virus (266).

Selección del tratamiento de control	
1. Se recomienda usar los corticosteroides inhalados como medicamentos de control de primera línea para alcanzar los objetivos del tratamiento del asma en pacientes pediátricos de todas las edades.	A
2. Se recomienda el uso de los corticosteroides inhalados en niños de todas las edades, incluyendo los menores de 5 años, cuando: - Utilizan agonista beta-2 de corta acción tres veces o más a la semana, - Presentan síntomas 3 veces o más a la semana, - Presentan despertares nocturnos 1 vez a la semana	B
Se recomienda el uso de corticoesteroides inhalados en niños de 5 a 12 años y mayores de 12 años que han presentado una crisis de asma en el último año.	C: 5-12 años B: >12 años

5.4.3 Eficacia comparativa

Varios de los estudios que comparan los diferentes corticosteroides inhalados no tienen un diseño adecuado y, por lo tanto, no pueden ser tenidos en cuenta para concluir de forma definitiva sobre su eficacia comparativa (tabla 22).

La beclometasona y la budesonida son equivalentes en la práctica clínica, aunque puede haber variaciones con los dispositivos de inhalación. Existen pruebas limitadas a partir de dos estudios abiertos con un diseño poco ideal, en que el uso de la budesonida en Turbohaler™ tiene una mayor efectividad clínica (267). Sin embargo, en la actualidad se debe asumir una proporción 1:1 cuando se comparan la beclometasona y la budesonida.

57. Ante la evidencia de una eficacia comparativa similar entre los diferentes corticosteroides inhalados, un perfil de seguridad aceptable del dipropionato de beclometasona, y un costo por año de vida ajustado por calidad (AVAC) adicional muy elevado al elegir el propionato de fluticasona en lugar del dipropionato de beclometasona, se recomienda utilizar este último como esteroide inhalado de elección para el tratamiento de los pacientes pediátricos con asma persistente.	A
--	---

La actividad clínica de la fluticasona es la misma que la de la beclometasona y la budesonida a la mitad de la dosis. La evidencia que la fluticasona produce menos efectos secundarios a dosis que producen el mismo efecto clínico es limitada.

La ciclesonida es un nuevo corticosteroide inhalado. Diferentes experimentos clínicos han sugerido que al compararla con otros corticosteroides inhalados, la ciclesonida tiene menor actividad sistémica y menos efectos secundarios a nivel orofaríngeo que los corticosteroides inhalados convencionales (268-272). Sin embargo, la relación eficacia/seguridad de la ciclesonida comparada con la de los otros corticosteroides inhalados no se ha establecido claramente en pacientes pediátricos.

Hasta mayo de 2009 todas las dosis de corticosteroides inhalados hacían referencia al dipropionato de beclometasona (BDP), suministrado a través de inhaladores de dosis medida, como BDP-CFC (clorofluorocarbono), la que ya no está disponible. La referencia de corticosteroides inhalados en este momento es el producto BDP-HFA (hidrofluoroalcano), que está disponible en la misma dosis que BDP-CFC. Se debe tener en cuenta que algunos BDP-HFA son más potentes y deben ser formulados según la marca.

Un estudio de costo-efectividad (costo-utilidad) publicado en el 2009 realizado con costos derivados del sistema de salud colombiano de ese momento,

y que comparaba el dipropionato de beclometasona, el propionato de fluticasona, la budesonida y la ciclesonida para el tratamiento de pacientes pediátricos con asma persistente, encontró que mientras que la beclometasona era la estrategia menos costosa, la fluticasona era la más efectiva. Se concluyó que si la máxima voluntad de pago de los tomadores de decisiones es mayor de \$ 62'500.000 anuales por pacientes por año de vida ajustado por calidad (AVAC) adicional, el propionato de fluticasona sería la estrategia terapéutica más costo-efectiva o, en caso contrario, el dipropionato de beclometasona sería la estrategia más costo-efectiva (273).

Tabla 12. Dosificación de corticosteroides inhalados en niños

Corticoesteroides inhalados	Dosis bajas (µg)	Dosis intermedias (µg)	Dosis altas (µg)
Dipropionato de beclometasona	100-200	>200 a 400	>400
Budesonida	100-200	>200 a 400	>400
Fluticasona	100-200	>200 a 500	>500
Ciclesonida	80-60	>160 a 320	>320
Mometasona	100-200	>200 a 400	>400

Dosis inicial de corticosteroides inhalados

En asma leve a moderada, no se ha demostrado beneficio en comenzar tratamiento con corticosteroides inhalados a dosis altas y hacer posteriormente una reducción escalonada de esta dosis al alcanzar un adecuado nivel de control de la enfermedad (274).

58. Se sugiere iniciar el tratamiento con corticosteroides inhalados a la dosis apropiada para el nivel de gravedad de la enfermedad (ver tabla de dosificación de corticoesteroides inhalados en niños).
Se sigue una dosis de inicio de 200 µg/día de beclometasona para la mayoría de niños.

✓

Frecuencia de la dosis

Los corticosteroides inhalados disponibles en la actualidad son ligeramente más efectivos cuando se administran dos veces al día, en lugar de una vez al día, excepto la ciclesonida que se suministra una vez al día. Pueden ser usados una

vez al día en algunos pacientes con asma leve o con un control bueno o completo de su enfermedad (248, 275-278). Hay datos que demuestran que la budesonida puede tener una acción antiinflamatoria más prolongada debido a su retención en el tejido de la vía aérea por su propiedad de esterificación reversible de los ácidos grasos, lo que permitiría su administración una vez al día sin pérdida de su actividad antiinflamatoria (279). Existe poca información sobre el beneficio de un uso más frecuente de dos veces al día de esteroides inhalados (278).

59. Se recomienda iniciar la administración de todos los corticosteroides inhalados dos veces al día, excepto la ciclesonida, la cual se puede administrar una sola vez al día, y la budesonida, la cual se puede administrar una o dos veces al día de acuerdo a la gravedad de su enfermedad y al grado de cumplimiento del tratamiento. 60. Se recomienda considerar continuar la administración de corticosteroides inhalados una vez al día, a la dosis total, en pacientes que logran un buen control de la enfermedad o que tienen asma leve.	A
--	----------

5.4.4 Efectos secundarios derivados del uso de corticoesteroides inhalados

Siempre que se indique el uso de corticosteroides inhalados, es muy importante tener en cuenta los aspectos relacionados con su seguridad, y se debe establecer un balance riesgo-beneficio.

En niños, la administración de corticosteroides inhalados a dosis diarias mayores de 400 µg de beclometasona o su equivalente, puede asociarse con efectos sistémicos secundarios (280). Estos pueden incluir disminución de la velocidad de crecimiento y supresión suprarrenal (275, 281).

La insuficiencia suprarrenal clínicamente evidente ha sido identificada en un pequeño número de niños que han sido tratados con dosis altas de corticosteroides inhalados. La dosis y la duración del tratamiento con corticosteroides inhalados, necesarias para que un niño esté en riesgo de presentar insuficiencia suprarrenal no están claramente definidos, pero es probable que ocurran a dosis iguales o mayores que 800 µg al día de beclometasona o su equivalente (79, 282).

Aunque el uso de corticosteroides inhalados puede asociarse con efectos secundarios, un adecuado ajuste de su dosis reduce el riesgo frente al generado por la utilización de cursos repetidos de corticosteroides orales. El potencial efecto

secundario de los corticosteroides inhalados a dosis bajas e intermedias sobre el crecimiento lineal está limitado a pequeñas reducciones en la velocidad de crecimiento, aproximadamente 1 cm en el primer año de tratamiento, esta disminución en la talla no es progresiva, ni acumulativa, pero persiste hasta la edad adulta (283, 284). Dado que el impacto es pequeño, pero puede ser motivo de preocupación para los padres, los beneficios de un tratamiento apropiado deben ser discutidos con el paciente y la familia. Pero por otra parte, la búsqueda de un control absoluto definido por ausencia total de síntomas en todas las circunstancias, debe ser sopesado cuando el asma no afecta la calidad de vida y la actividad cotidiana del niño

Efectos secundarios derivados del uso de corticoesteroides inhalados	
61. Se sugiere realizar control de crecimiento (percentil de peso y talla) al menos una vez al año en niños con asma que reciben corticosteroides inhalados a dosis altas.	√
62. Se sugiere utilizar las dosis de corticosteroides inhalados más bajas con las que se mantenga un adecuado control del asma.	
63. A los niños a quienes se les administran dosis iguales o mayores de 800 µg al día de beclometasona o su equivalente, se sugiere: - Dar por escrito un plan de remplazo de corticosteroides en caso de que ocurra una enfermedad intercurrente seria o una cirugía, y - Estar bajo el cuidado de un pediatra, médico de familia o neumólogo pediatra durante el tiempo que dure el tratamiento con estas dosis de corticosteroides inhalados.	√

La insuficiencia suprarrenal es un diagnóstico que debe tenerse en cuenta en cualquier paciente que esté en tratamiento con corticosteroides inhalados, que presente choque o alteración del estado de conciencia, por lo que en estos pacientes se deben practicar con urgencia, mediciones bioquímicas y de glucemia. La aplicación intramuscular de hidrocortisona es el tratamiento de elección en estos pacientes.

En general, la eficacia de los corticosteroides inhalados supera ampliamente los efectos secundarios, especialmente la mencionada disminución de la velocidad de crecimiento. Sin embargo, se debe tener en cuenta, como ya se mencionó anteriormente, que se deben utilizar las dosis de corticoesteroides inhalados más bajas con las cuales se mantenga un adecuado control del asma.

5.5 Otras terapias controladoras

Los corticosteroides inhalados son el tratamiento de elección como terapia de control.

Las siguientes son alternativas de la terapias de control en pacientes con

asma.

5.5.1 Antileucotrienos.

Esta clase de medicamentos actúan por medio de la unión e inhibición de los receptores específicos de los leucotrienos en la vía aérea. Los antileucotrienos pueden ser utilizados en niños desde los 6 meses de edad, se administran por vía oral una vez al día, y tienen pocos efectos secundarios. Los estudios recientes han sugerido que la terapia con antileucotrienos es efectiva cuando se administra ya sea de forma regular o intermitentemente en niños con episodios de sibilancias por virus (257, 285-288).

El montelukast ha demostrado ser efectivo no solamente en preescolares con episodios de sibilancias por virus sino también para los niños con sibilancias por múltiples desencadenantes. No hay experimentos clínicos de asignación aleatoria realizados en lactantes y preescolares con episodios de sibilancias recurrentes que comparen los corticosteroides inhalados con el montelukast, según si son positivos o no al índice de predicción de asma (289).

Los antileucotrienos se pueden usar como alternativa de terapia de control en niños menores de 5 años, que no pueden usar los corticosteroides inhalados (278, 290, 291). Un estudio pragmático demostró que el montelukast no era inferior a las dosis bajas de corticosteroides inhalados como terapia de primera línea; sin embargo, teniendo en cuenta el peso de la evidencia opuesta, los corticosteroides inhalados se deben continuar considerando como la terapia de control de primera línea en pacientes pediátricos de todas las edades (292-294).

64. Se recomienda utilizar los antileucotrienos como tratamiento alternativo para el asma leve persistente.	D
65. Se recomienda considerar los antileucotrienos para el tratamiento de preescolares con episodios episódicos de sibilancias por virus.	B
66. Se sugiere administrar antileucotrienos como terapia alternativa de control en niños menores de 5 años que no pueden recibir corticosteroides inhalados, independiente de la positividad o no del índice predictivo de asma.	√

5.5.2 Cromonas.

El cromoglicato de sodio y el nedocromil son efectivos en niños de 5 a 12 años (295-297). No hay una clara evidencia del beneficio del cromoglicato de sodio en niños menores de 5 años (298).

5.5.3 Teofilinas.

Pueden tener un efecto benéfico (248, 250); sin embargo, su mecanismo es errático durante las infecciones virales y los cuadros febriles.

5.5.4 Los antihistamínicos y el ketotifeno.

Son inefectivos (299).

5.5.5 Agonistas beta 2 de acción prolongada.

Se pueden utilizar en combinación con los corticosteroides inhalados en los casos en que el tratamiento con estos medicamentos no haya controlado adecuadamente el asma, produciendo un control más prolongado de los síntomas (300). No se recomiendan como monoterapia para el control del asma persistente.

67.No se sugiere utilizar los agonistas beta-2 agonistas de acción prolongada como monoterapia para el control del asma persistente. Cuando se decide utilizarlos porque el tratamiento con corticoesteroides inhalados no ha controlado adecuadamente el asma, se deben utilizar siempre en combinación con estos.	√
---	---

Perfil de seguridad de los agonistas β -2 de acción prolongada

Con el propósito de evaluar más objetivamente el perfil de seguridad con el uso de los agonistas β -2 de acción prolongada para el manejo del asma pediátrica, la Food and Drug Administration (FDA) y la Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) en el año 2011 revisó nuevamente la información obtenida a partir de un metaanálisis realizado en el 2008. El propósito, en esta ocasión, consistió en seguir de forma más precisa la probabilidad de aparición de efectos secundarios con la exposición a un agonista β -2 de acción prolongada, discriminando por grupos etarios y exposición concomitante a corticosteroides en forma regular o inconstante (310, 311). La literatura científica disponible permite considerar que el beneficio supera al riesgo.

La combinación de un agonista β -2 de acción prolongada con un corticosteroide inhalado se debe suspender tan pronto como se obtenga el nivel de control óptimo (clínico y de función pulmonar) que permita una reducción escalonada a los corticosteroides inhalados (310, 312).

Indicaciones del uso de beta-2 agonistas de acción prolongada	
68. Se sugiere considerar el uso de beta-2 agonistas de acción prolongada exclusivamente en aquellos niños mayores de 5 años que ya estén en tratamiento con corticosteroides inhalados a dosis moderadas y que no hayan obtenido un buen nivel de control del asma.	√

5.5.6 Inhaladores combinados

En los estudios de eficacia no se encontró una diferencia cuando se administran los corticosteroides y los agonistas beta 2 de acción prolongada en combinación o en inhaladores separados (313). Sin embargo, en la práctica clínica, la combinación de inhaladores es preferida por la facilidad de manipulación y la garantía de la mezcla. El agonista β -2 de acción prolongada no debe administrarse sin el corticosteroide por inhalación (310, 314).

69. Se sugiere utilizar siempre la combinación de corticosteroide y beta-2 agonista de acción prolongada inhalados en un solo dispositivo para garantizar que el beta-2 agonista de acción prolongada no se administre sin el corticosteroide inhalado y para mejorar el cumplimiento del tratamiento con inhaladores.	√
--	---

5.6 Escalón 3: terapia combinada

5.6.1 Cuándo usar un segundo medicamento de control

Existe una proporción de pacientes con asma que no logra un adecuado control de la enfermedad con los corticosteroides inhalados (paso 2). Antes de adicionar otro medicamento, se debe verificar el cumplimiento del tratamiento, la técnica inhalatoria y la eliminación de los factores desencadenantes. La duración de esta prueba terapéutica depende del resultado deseado. Por ejemplo, para prevenir los despertares nocturnos puede requerirse un tiempo corto (de días o semanas), mientras que para prevenir las exacerbaciones de asma o para lograr disminuir o suspender la administración de corticosteroides orales se puede requerir un tiempo mayor (semanas o meses).

En pacientes asmáticos que no presentan un adecuado control de la enfermedad con dosis bajas de esteroides inhalados, se pueden considerar una de estas estrategias:

- aumentar la dosis del corticosteroide inhalado a dosis intermedias o
- continuar con dosis bajas de corticosteroide inhalado y adicionar un segundo medicamento de control:

- corticosteroide inhalado a dosis bajas y un antileucotrieno, o
- corticosteroide inhalado a dosis bajas y un beta-2 de acción prolongada.

5.6.2 Criterios para la introducción de una terapia combinada

No se ha establecido con certeza la dosis de esteroides inhalados por encima de la cual se debe agregar un segundo medicamento para intentar controlar el asma (301, 302). Algunos estudios han encontrado que la respuesta es mejor con una terapia combinada que con un incremento de la dosis de corticosteroides inhalados cuando ya vienen recibiendo dosis de 200 µg al día de beclometasona o su equivalente. Sin embargo, esta diferencia a favor de la combinación pareciera no ser tan clínicamente significativa como para justificar el mayor costo que estas terapias tienen; por lo tanto, debido a que no es posible definir un umbral absoluto para la introducción de una terapia combinada en todos los pacientes, se debe intentar aumentar inicialmente la dosis del corticosteroide inhalado a dosis intermedias y evaluar la respuesta.

Se indica adicionar un segundo medicamento de control en niños en tratamiento con corticosteroides inhalados a dosis de 400 µg al día (dosis intermedias) en quienes no se haya alcanzado un adecuado control de su enfermedad.

5.6.3 Terapia combinada

En niños con dosis de beclometasona inhalada de 400 µg al día (dosis intermedias), sin control adecuado de su enfermedad se deben considerar las siguientes opciones de terapia combinada:

- agonista beta 2 de acción prolongada, el cual mejora la función pulmonar, los síntomas y disminuye las exacerbaciones (265, 303-305);
- antileucotrienos, los cuales pueden mejorar la función pulmonar y los síntomas y disminuir las exacerbaciones (289, 291, 306-308), o
- teofilinas, las cuales pueden mejorar la función pulmonar y los síntomas, pero que debe ser usadas con precaución por la elevada incidencia de efectos secundarios (309).

En mayores de 5 años: 70. Se recomienda aumentar la dosis de esteroides inhalados a dosis intermedias en pacientes con un control inadecuado de asma con tratamiento con dosis bajas de estos medicamentos, antes de adicionar un segundo medicamento controlador (agonista beta-2 de acción prolongada o antileucotrieno).	D
Las recomendaciones para cada una de las siguientes tres situaciones que se pueden presentar son las siguientes: 71. Se recomienda continuar con la misma dosis de esteroides inhalados en los pacientes que presentan buena respuesta y adecuado control del asma 72. Se recomienda adicionar un segundo medicamento controlador en los pacientes que se benefician con el aumento de la dosis de corticosteroides inhalados, pero aún persisten con un inadecuado control del asma. El segundo medicamento controlador de elección en mayores de 5 años y en adultos son los beta-2 agonistas de acción prolongada	D
73. Se sugiere considerar pruebas secuenciales de terapia adicional como antileucotrienos o teofilina en pacientes que persisten con control inadecuado	√

5.7 Escalón 4: deficiente control del asma con dosis moderadas de corticosteroides inhalados y terapia adicional: adición de un tercer medicamento

Existen pocas pruebas en este grupo de pacientes que orienten su manejo. Las siguientes recomendaciones se basan en extrapolación de estudios de pacientes con terapia adicional a los corticosteroides inhalados.

Si hay un control inadecuado con 400 µg al día de beclometasona más un agonista β-2 de acción prolongada, se deben considerar las siguientes opciones:

- aumentar la dosis del corticosteroide inhalado a 800 µg al día (en niños de 5 a 12 años),
- adicionar un antileucotrieno o
- adicionar teofilinas.

No hay experimentos clínicos de asignación aleatoria que orienten a la mejor opción. De las tres opciones, el uso de teofilinas es la que se asocia con una mayor incidencia de efectos secundarios.

75. Se sugiere hacer un tratamiento de prueba con un medicamento adicional en niños mayores de 5 años con control inadecuado del asma con dosis intermedias de corticosteroides inhalados más un beta-2 agonista de acción prolongada, pero suspender este medicamento adicional si no es efectivo (o disminuir la dosis del corticoesteroide inhalado a la dosis previa en caso en que haya aumentado su dosis). 76. Se sugiere remitir al médico especialista (neumólogo pediatra) a los niños que alcancen este nivel 77. Se sugiere realizar una prueba terapéutica con esteroides inhalados a dosis altas antes de pasar al siguiente escalón de tratamiento en niños de todas las edades que alcancen este nivel y que estén bajo cuidado de un médico especialista (neumólogo pediatra)	√
---	---

5.8 Escalón 5: uso continuo o frecuente de corticosteroides orales

El objetivo del tratamiento es controlar el asma utilizando la dosis más baja posible de medicamentos.

Los pacientes con asma no controlada en el escalón 4 con dosis altas de corticosteroides inhalados y que hayan recibido o estén recibiendo un agonista beta-2 de acción prolongada, antileucotrienos o teofilina, requieren un corticosteroide sistémico en tabletas en forma regular a largo plazo.

78. Se sugiere administrar un corticosteroide sistémico en tabletas o jarabe a la dosis más baja posible para alcanzar el control, en forma regular a largo plazo en niños sin un adecuado control del asma con dosis altas de corticosteroides inhalados asociado a un beta-2 agonista de acción prolongada, antileucotrienos o teofilina,	√
---	---

5.8.1 Efectos secundarios, tratamiento y prevención de los corticosteroides sistémicos

Los pacientes con corticosteroides sistémicos a largo plazo (más de tres meses) o cursos frecuentes (tres a cuatro por año) están en riesgo de efectos secundarios sistémicos (79). Se debe hacerles seguimiento de:

- presión arterial,
- glucemia, glucosuria y colesterol, dado que estos pacientes pueden presentar diabetes mellitus e hiperlipidemia,
- densidad mineral ósea en mayores de 5 años,

- crecimiento (percentil de peso y talla) y
- presencia de cataratas.

Tipo de corticosteroides sistémicos

La prednisolona es el corticosteroide más ampliamente utilizado como terapia de mantenimiento en el asma crónica. No hay datos de que otros corticosteroides ofrezcan ventajas adicionales si se comparan con la prednisolona.

Frecuencia de la dosis

No hay estudios que demuestren que la administración de corticosteroides sistémicos en días alternos produzcan menos efectos secundarios que las dosis diarias. Tampoco hay datos que demuestren diferencias en la eficacia de la prednisolona administrada una o dos veces al día.

5.9 Otros tratamientos

5.9.1 Anticuerpo monoclonal anti-IgE: omalizumab

El omalizumab es un anticuerpo-IgE monoclonal recombinante, “humanizado”, derivado del ADN, que se une a la IgE circulante que previene su unión a los receptores de alta afinidad de los mastocitos y los basófilos, y reduce de forma importante los niveles de IgE libre en sangre (270, 315-317).

Su uso está aprobado en adultos y niños mayores de 6 años que tienen sensibilidad demostrada a aeroalérgenos, con la siguiente indicación: pacientes que utilizan altas dosis de corticosteroides inhalados y agonistas β_2 adrenérgicos de acción prolongada, que tienen deterioro de la función pulmonar, que son sintomáticos con exacerbaciones frecuentes y que tienen alergia como una causa importante de su asma.

Se administra por vía subcutánea cada 2 a 4 semanas, dependiendo de la dosis. La IgE total debe ser menor de 1.300 UI/ml en niños de 6 años o mayores, y menor de 1.500 UI/ml en mayores de 12 años y adultos (318).

Es la única terapia complementaria que ha demostrado una eficacia adicional a los corticosteroides inhalados a dosis altas más adrenérgicos β_2 de acción prolongada en pacientes con asma alérgica grave persistente (319). Reduce las exacerbaciones y la necesidad de corticosteroides en pacientes asmáticos alérgicos (320). En pacientes mayores de 12 años se ha reportado una reducción de 26 % de las exacerbaciones graves.

El omalizumab, como terapia adicional a los corticosteroides inhalados, ha sido estudiado en niños de 6 a 12 años de edad con diagnóstico de asma

moderada a grave, y se ha demostrado que reduce significativamente las exacerbaciones clínicamente importantes. En una revisión sistemática con metaanálisis, en la que dos estudios incluían pacientes pediátricos de 5 a 12 años y seis estudios incluían pacientes a partir de los 12 años, todos con asma persistente moderada a grave, el omalizumab demostró ser eficaz para disminuir las exacerbaciones y reducir la terapia con corticosteroides, sin efectos secundarios relevantes a corto plazo (321).

Se han descrito reacciones secundarias, como anafilaxis y urticaria con el uso de omalizumab. La mayoría de casos ha ocurrido después de las tres primeras dosis, aunque estas reacciones pueden ocurrir en cualquiera de las dosis administradas. Se ha reportado también dolor y enrojecimiento en el sitio de la inyección en 20 % de los pacientes.

El omalizumab no ha sido comparado con otras terapias de control para el asma moderada persistente (adrenérgicos β -2 de acción prolongada, antileucotrienos y teofilinas).

79. Se recomienda considerar la administración de omalizumab como terapia adicional a la terapia combinada en niños mayores de 6 años y adultos que tienen alergia (pruebas cutáneas positivas e IgE elevada) y asma severa persistente sin un adecuado control de su enfermedad con la combinación de dosis altas de corticosteroides inhalados y beta-2 agonistas adrenérgicos de acción prolongada.	B
80. Se sugiere administrar el omalizumab sólo en centros especializados con experiencia en la evaluación y el manejo de pacientes con asma severa y de difícil manejo	√

5.10 Reducción escalonada de la terapia (step-down)

Cuando los pacientes con asma persistente en tratamiento con algún tipo de terapia de control logran un adecuado control de la enfermedad, se debe planear una reducción escalonada del tratamiento para evitar sobretratarlos (322). Pocos estudios han evaluado la forma ideal de hacer esta reducción del tratamiento. En un estudio de pacientes adultos que estaban utilizando dosis de, al menos, 900 μ g al día de esteroides inhalados, y que tenían controlada la enfermedad, se consideró razonable reducir la dosis a la mitad cada 3 meses (323). Sin embargo, en algunos pacientes con asma leve con un claro patrón estacional de aumento de sus síntomas, se puede hacer una reducción más rápida de esta terapia de control durante la estación en la cual no suelen exacerbarse los síntomas.

Dos estudios recientes, uno de ellos con pacientes pediátricos, proponen

una nueva estrategia de disminución de la terapia de control en pacientes con asma leve persistente que tienen un adecuado control de su enfermedad con dosis bajas de esteroides, consistente en que después de la suspensión de la terapia regular con esteroides inhalados, en lugar de solo usar dosis de rescate de salbutamol cada vez que el paciente lo requiera, estas dosis de rescate se podrían administrar junto con las dosis de esteroides inhalados (324, 325). En el estudio de pacientes pediátricos, esta estrategia no sólo demostró una disminución de la frecuencia de exacerbaciones cuando se comparaba con la estrategia de administrar solo salbutamol, sino que demostró una menor exposición diaria a los esteroides y una mejor velocidad de crecimiento cuando se le comparó con la estrategia de continuar con la administración diaria de esteroides inhalados.

Un experimento clínico de asignación aleatoria de pacientes adultos con asma controlada con la administración de esteroides inhalados junto con un agonista β -2 de acción prolongada, demostró que se mantenía mejor el control de la enfermedad en el grupo de pacientes a los que se les disminuyó la dosis de esteroides inhalados y se mantuvo la misma dosis del agonista beta-2 de acción prolongada, comparados con el grupo al que se le mantuvo la misma dosis de esteroides inhalados y se le suspendió la administración del agonista β -2 de acción prolongada (326). Otros dos estudios también encontraron deterioro en el grado de control del asma cuando se suspendieron los agonistas β -2 de acción prolongada (327, 328).

81. Se sugiere valorar regularmente a los pacientes con asma persistente que están en tratamiento continuo con medicamentos controladores, para determinar si es posible disminuir la terapia con estos medicamentos.	√
82. Se sugiere considerar la severidad del asma, el tiempo de administración de medicamentos controladores, el beneficio logrado con la administración de estos medicamentos, y las preferencias de pacientes, padres y cuidadores, al momento de decidir que medicamento controlador empezar a disminuir primero, así como la velocidad de su descenso.	√
83. Se sugiere administrar a los pacientes con asma persistente la dosis de corticoesteroides inhalados más baja posible con la cual se mantenga un adecuado control de su enfermedad.	√
84. Se sugiere individualizar la tasa y la velocidad de reducción de la dosis de corticoesteroides inhalados según la respuesta de cada paciente, pero en general, en pacientes con un adecuado control del asma se sugiere considerar disminuir del 25 al 50 % de la dosis cada 3 meses	√

Asma leve	
85. Se sugiere hacer una reducción más rápida de los medicamentos controladores en pacientes con asma leve con un claro patrón estacional de aumento de sus síntomas.	√
86. Se recomienda en pacientes con asma leve persistente con adecuado control de su enfermedad con dosis bajas de corticoesteroides inhalados, a los que se decida suspenderles la administración continua de estos medicamentos, indicarles el uso de beta-2 de acción corta inhalado junto con dosis intermitentes de estos corticoesteroides inhalados como terapia de rescate cada vez que se exacerben los síntomas de asma, en lugar de indicarles sólo la administración de beta-2 de acción corta.	A

Terapia combinada	
87. Se recomienda que en pacientes con asma persistente con adecuado control de su enfermedad con terapia corticoesteroides inhalados y beta-2 agonistas de acción prolongada, a los que se les planee hacer una reducción escalonada del tratamiento, primero disminuir la dosis de esteroides inhalados antes de suspender la administración del beta-2 agonista de acción prolongada.	A

Figura.2. Manejo escalonado en niños entre los 5 y los 12 años

Los pacientes deben iniciar el tratamiento más apropiado (PASO)
Según la severidad inicial de su asma.
Si la respuesta al tratamiento no es adecuada,
verificar la concordancia (PASO seleccionado) o reconsiderar el diagnóstico

DESESCALONAR HASTA ENCONTRAR Y MANTENER EL CONTROL EN EL MENOR PASO

ESCALONAR PARA MEJORAR EL CONTROL SEGUN SEA NECESARIO

SINTOMAS	PASO	TRATAMIENTO
Agonista β_2 de acción corta inhalado ante síntomas	PASO 1 Asma leve intermitente	
Adicionar corticosteroide inhalado 200-400 mcg/día* Otros medicamentos preventivos si el corticosteroide no puede ser usado: Antileucotrienos Teofilina	PASO 2 Terapia controladora	
Aumentar corticosteroide inhalado a dosis intermedias 400 mcg* Determinar el control • Buena respuesta • Continuar corticoide inhalado Beneficio del corticosteroide inhalado con control inadecuado: • Adicionar agonista β_2 de acción prolongada No respuesta Adicionar otras terapias como antileucotrienos o tiofilina	PASO 3 Iniciar terapia combinada	
Aumentar la dosis de corticosteroide a 800 mcg/día* o mas	PASO 4 No control	
Usar diariamente corticosteroide oral en tabletas a dosis bajas. Mantener dosis altas de corticosteroide inhalado a 800 mcg/día* Referir a un neumólogo pediatra	PASO 5 Uso de corticosteroides orales continuo o intermitente	

*Beclometasona o su equivalente

Adaptado BTS

Figura 3. Manejo escalonado en niños menores de 5 años



6. ASMA AGUDA

6.1 Factores predictores de asma fatal o casi fatal

Aun cuando las muertes por asma en niños son poco frecuentes, se pueden presentar y están asociadas con la enfermedad misma, con el manejo médico y con el estado social y conductual del paciente. La mayoría de muertes ocurre antes del ingreso a un servicio de urgencias o al hospital (329-333).

Las siguientes características se han asociado con exacerbaciones fatales o casi fatales de asma:

- Asma grave: definida como asma con una o más de las siguientes características: episodio previo de asma casi fatal, hospitalización por asma en el año previo, necesidad de 3 o más clases de medicamentos para tratar el asma, necesidad frecuente de broncodilatadores, consultas repetidas a urgencias por asma en el año previo
- Tratamiento inadecuado
- Control y seguimiento inadecuados
- Falta de remisión oportuna al médico especialista
- Menos contactos con médicos y más consultas domiciliarias
- Poco uso de planes de automanejo del asma
- Uso excesivo o incrementos de agonistas β -2 (329-335)
- Características adversas de comportamiento o psicosociales

88. Se recomienda que el personal de salud que atiende pacientes asmáticos, esté alerta del mayor riesgo de morir por asma que tienen los pacientes con asma grave persistente y con uno o más de los factores mencionados en la tabla anterior

B

6.2 Clasificación de la gravedad de las crisis de asma en niños

Las crisis o exacerbaciones de asma en pacientes pediátricos se pueden clasificar en: asma que amenaza la vida, asma aguda grave y exacerbación moderada del asma.

Los criterios para clasificar a los pacientes en cada una de estas categorías se presentan en la tabla 13 (336-338).

Tabla 13. Criterios para clasificar a los pacientes con crisis o exacerbaciones

de asma

Asma que amenaza la vida	Alguna de las siguientes características en un niño con asma aguda grave: Signos clínicos “Tórax silencioso” Cianosis SaO₂<90 % Pobre esfuerzo respiratorio FEP< 33 % del mayor o predicho Hipotensión Agotamiento Confusión
Asma aguda grave	El niño es incapaz de completar frases con una sola respiración o incapaz de hablar o comer por disnea. SaO₂<90 % FEP: 33 a 50 % del mejor o predicho Frecuencia cardíaca: - mayor de 140 por minuto en niños de 2 a 5 años - mayor de 125 por minuto en niños mayores de 5 años Frecuencia respiratoria: - mayor de 40 por minuto en niños de 2 a 5 años - mayor de 30 por minuto en niños mayores de 5 años
Exacerbación moderada del asma	El niño es incapaz hablar frases completas. SaO₂<90 % FEP: 50 % igual o mayor del mejor o predicho Frecuencia cardíaca: - igual o menor de 140 por minuto en niños de 2 a 5 años - igual o menor de 125 por minuto en niños mayores de 5 años Frecuencia respiratoria: - igual o menor de 40 por minuto en niños de 2 a 5 años - Igual o menor de 30 por minutos en niños mayores de 5 años

Antes de que el médico establezca un tratamiento, es esencial determinar

la seriedad de los síntomas.

Los siguientes signos clínicos deben ser registrados:

- frecuencia cardíaca: la taquicardia, generalmente, denota el empeoramiento del asma; sin embargo, una disminución de la frecuencia cardíaca en el asma que amenaza la vida es un evento preterminal;
- frecuencia respiratoria y grado de dificultad respiratoria;
- uso de los músculos accesorios; se evalúa mejor palpando los músculos del cuello;
- cantidad de sibilancias, que pueden volverse bifásicas o menos aparentes cuando se aumenta la obstrucción de la vía aérea, y
- grado de agitación o estado de conciencia.

El cuadro clínico se correlaciona poco con la gravedad de la obstrucción de la vía aérea.

89. Se sugiere que el personal de salud que atiende pacientes pediátricos con crisis o exacerbaciones de asma, determine la gravedad de estas exacerbaciones mediante la valoración de la frecuencia cardíaca, la frecuencia respiratoria, el grado de dificultad respiratoria, la presencia de sibilancias y el estado de conciencia del paciente.	√
---	---

Pulsooximetría

Las mediciones confiables de la saturación de oxígeno son esenciales en la valoración de todos los niños con crisis o exacerbaciones de asma. Todos los profesionales de la salud que atienden pacientes pediátricos con crisis o exacerbaciones de asma en cualquiera de los tres niveles de atención, deben tener a su disposición pulsooxímetros en buen estado.

Los niveles bajos de saturación de oxígeno después de la administración inicial de broncodilatadores selecciona un grupo de pacientes con crisis o exacerbaciones de mayor intensidad (339, 340).

Pulsooximetría	
90. Se sugiere que a todos los pacientes pediátricos con crisis o exacerbaciones de asma, se les realicen mediciones seriadas de pulsooximetría.	√
91. Se recomienda que a los pacientes con niveles de $\text{SaO}_2 < 90\%$ posterior a un tratamiento inicial con broncodilatadores se les administre un tratamiento hospitalari más intensivo, debido a que corresponden a un grupo de pacientes con una exacerbación de	B

mayor gravedad que los que tienen $\text{SaO}_2 \geq 90\%$.	
--	--

La medición del flujo espiratorio pico (FEP) durante las crisis o exacerbaciones de asma puede ser útil para valorar la respuesta al tratamiento en pacientes pediátricos que estén familiarizados con su medición. Se debe registrar, idealmente, la mejor de tres mediciones, como el valor del porcentaje del mejor valor personal alcanzado previamente.

Una medición menor del 50 % del valor predicho del FEP sin una adecuada respuesta posterior a la administración inicial de broncodilatadores, predice una crisis o exacerbación de asma más prolongada.

Flujo espiratorio pico (FEP)	
92. Se sugiere utilizar el flujo espiratorio pico (FEP) para valorar el grado de respuesta al tratamiento de una crisis o exacerbación de asma en pacientes pediátricos que estén familiarizados con su medición, especialmente en aquellos que tengan registro previo de su mejor valor personal.	√

Radiografía de tórax

La radiografía de tórax en el contexto de una crisis o exacerbación de asma raramente aporta información adicional a la de una adecuada historia clínica y examen físico y, por lo tanto, no está indicado realizarla de rutina (341, 342).

Radiografía de tórax	
93. No se sugiere solicitar radiografía de tórax de rutina a todos los pacientes con crisis o exacerbaciones de asma, sino sólo en los casos en que haya enfisema subcutáneo, signos persistentes de alteración unilateral (neumotórax, atelectasia, consolidación), o asma que amenace la vida y que no esté respondiendo adecuadamente al tratamiento.	√

Gases arteriales

La medición de los gases arteriales se debe considerar en los pacientes con crisis o exacerbaciones de asma y alguna de las características mencionadas que hace que se consideren como asma que amenaza la vida y que, además, no mejoren con el tratamiento instaurado. Se pueden obtener muestras confiables

para la medición del pH y de PCO₂ de los lóbulos de las orejas (343). Los valores de PaCO₂ normales o en aumento son indicativos de un asma que está empeorando.

Gases arteriales	
94.No se sugiere realizar medición rutinaria de gases arteriales en todos los pacientes con crisis o exacerbaciones de asma, sino sólo en pacientes con asma que amenace la vida y que no está respondiendo adecuadamente al tratamiento.	√

6.3 Tratamiento inicial de las crisis de asma en niños mayores de dos años (anexo a, b)

En el tratamiento de las crisis de asma se recomienda el uso de un protocolo estructurado detallando:

- el uso de oxígeno,
- el uso de broncodilatadores,
- la evaluación clínica y
- los criterios de egreso.

Oxígeno

El punto de corte para recomendar oxígeno suplementario varía según la altitud y se debe tener en cuenta en el momento de suministrarlo a un niño con crisis de asma. No está claramente definido el valor a la altura de Bogota, pero los estudios con ecuaciones de predicción han establecido 85 % como cifra para administrar oxígeno a alturas superiores a 2.500 m sobre el nivel del mar (344).

Oxígeno	
95.Se recomienda que a los niños con crisis de asma con mediciones de SpO ₂ <90 % a nivel del mar (ó <88 % a la altura de Bogotá), reciban aporte de oxígeno para obtener mediciones de SpO ₂ superiores a estos valores.	D

Agonista β-2 inhalado de acción corta

Existe información de buena calidad que sustenta el uso de los agonistas β-

2 de acción corta como los medicamentos de primera línea para el tratamiento inicial de pacientes con crisis o exacerbaciones de asma (329, 345-347).

La respuesta al tratamiento se debe basar en las valoraciones clínicas y en las mediciones repetidas de la SpO₂. Los pacientes pediátricos a los que se les administran agonistas β-2 con inhalador de dosis medida acoplado a una cámara espaciadora tienen menor probabilidad de desarrollar taquicardia e hipoxia que cuando se les administran estos mismos medicamentos mediante nebulización (348).

Beta-2 agonistas inhalados de acción corta	
96. Se recomienda utilizar los beta-2 agonistas inhalados de acción corta como medicamentos de primera línea para el tratamiento de las crisis o exacerbaciones de asma en todos los pacientes pediátricos.	A
97. Se recomienda administrar los beta-2 agonistas de acción corta en inhalador de dosis medida (IDM) acoplado a una cámara espaciadora a pacientes pediátricos con crisis o exacerbaciones de asma leves y moderadas.	A

Dosis

La dosis que se debe administrar a los pacientes pediátricos con crisis o exacerbaciones de asma puede variar según la gravedad o a la respuesta al tratamiento. En general, para las exacerbaciones leves, pueden ser suficiente de 2 a 4 inhalaciones de salbutamol de 100 µg administrados cada 10 a 20 minutos, aunque se pueden llegar a requerir hasta 10 inhalaciones para las exacerbaciones más fuertes. Cada una de las inhalaciones se debe separar de las demás con 5 inhalaciones a volumen corriente. Si es necesaria la administración de agonistas β-2 cada hora por un período mayor de 4 a 6 horas, se debe cambiar su forma de administración de inhalador de dosis medida a nebulizador.

Dosis	
98. Se recomienda individualizar y ajustar la dosis de los beta-2 agonistas de acción corta para el tratamiento de las crisis o exacerbaciones de asma en pacientes pediátricos de acuerdo a la intensidad de estas crisis o exacerbaciones y de acuerdo a la respuesta del paciente.	B
99. Se sugiere cambiar la forma de administración de los beta-2 agonistas de acción corta en pacientes pediátricos con crisis o exacerbaciones de asma de inhalador de dosis medida (IDM)	√

con cámara espaciadora a nebulizador, si con el primer método de administración requieren tratamiento cada hora por un período mayor a 4 a 6 horas	
100. Se sugiere suspender la administración de beta-2 agonistas de acción prolongada en pacientes pediátricos que los están recibiendo de manera continua para el tratamiento crónico del asma, si requieren la administración de beta-2 agonistas de acción corta más frecuentemente que cada 4 horas para el tratamiento de una crisis o exacerbación de la enfermedad.	√

Bromuro de ipratropio

Existe información de buena calidad que sustenta la eficacia y la seguridad de las dosis frecuentes de bromuro de ipratropio (cada 20 a 30 minutos) adicionados a los agonistas β -2 durante las primeras dos horas de las crisis o exacerbaciones graves de asma. El beneficio de la adición de bromuro de ipratropio a los agonistas β -2 es más evidente en los pacientes más graves (349).

La forma de administración del bromuro de ipratropio son dosis frecuentes (cada 20 a 30 minutos) de 250 μ g mezclados con 5 mg de salbutamol en el mismo nebulizador, en las primeras horas después del ingreso al servicio de urgencias. La frecuencia de administración del salbutamol se puede disminuir posteriormente a cada una a dos horas, según la respuesta clínica de cada paciente.

Posteriormente, también de acuerdo con la respuesta clínica de cada paciente, la frecuencia de administración del bromuro de ipratropio se puede disminuir a cada 4 a 6 horas, o incluso se puede suspender. Una vez que la condición clínica del paciente mejore con una frecuencia de administración de salbutamol de cada 2 a 4 horas, se debe cambiar su forma de administración de nebulizado a inhalador de dosis medida acoplado a una cámara espaciadora.

Bromuro de ipratropio	
101. Se recomienda adicionar bromuro de ipratropio a las siguientes nebulizaciones de beta-2 agonistas de acción corta en los pacientes pediátricos con asma aguda grave que no presentan una adecuada respuesta a las nebulizaciones iniciales de beta-2 agonistas de acción corta.	A
102. Se sugiere administrar bromuro de ipratropio (250 μ g mezclados con 5 mg de salbutamol en el mismo nebulizador) cada 20 a 30 minutos durante las primeras dos horas en pacientes pediátricos con crisis o exacerbaciones asmáticas graves, y posteriormente, según la respuesta del paciente, continuar su administración cada 4 a 6 horas, o suspenderlo.	√

Corticosteroides sistémicos

El uso de corticosteroides sistémicos en las fases tempranas de las crisis o exacerbaciones de asma en los servicios de urgencias se ha asociado a una menor tasa de hospitalizaciones y de reaparición de síntomas, siendo sus efectos benéficos evidentes hacia las 3 a 4 horas posteriores a su administración (350, 351). Los corticosteroides orales e intravenosos han demostrado tener una eficacia similar (352-354). Los corticosteroides intravenosos (hidrocortisona, 4 mg/kg cada 4 horas) se deben reservar solo para los niños gravemente afectados o que presenten intolerancia a la vía oral. La dosis recomendada de corticosteroides orales (prednisona) es de 10 mg en menores de 2 años, 20 mg en niños entre 2 y 5 años, y 30 a 40 mg en niños mayores de 5 años. Las dosis mayores no han demostrado tener una ventaja terapéutica en la mayoría de los pacientes (355).

Corticosteroides sistémicos	
103. Se sugiere administrar prednisolona oral a dosis de 10 mg (en menores de 2 años), de 20 mg (en niños de 2 a 5 años) y de 30 a 40 mg (en niños mayores de 5 años) en las fases tempranas del tratamiento de las crisis o exacerbaciones de asma, durante 3 a 5 días.	√
104. Se sugiere administrar los corticoesteroides sistémicos por vía oral a todos los pacientes pediátricos con crisis o exacerbaciones de asma, indicando la vía parenteral en lugar de la oral únicamente en pacientes seriamente afectados o que presentan intolerancia a la vía oral.	

Corticosteroides inhalados

No hay suficiente información que sustente el uso de corticosteroides inhalados como una forma alternativa o terapia adicional a la administración de corticosteroides orales para el tratamiento de las crisis o exacerbaciones de asma (356-358).

Sin embargo, los pacientes con asma persistente que no estén recibiendo terapia de control se benefician del inicio de corticosteroides inhalados como parte del manejo crónico de su enfermedad. No existe información de que el aumento de la dosis de corticosteroides inhalados en pacientes que ya los están recibiendo, sea eficaz para el tratamiento agudo de los síntomas.

Corticosteroides inhalados	
-----------------------------------	--

105.	No se sugiere reemplazar la vía oral por la inhalada a altas dosis cuando se administran corticoesteroides para tratar crisis o exacerbaciones de asma en pacientes pediátricos.	√
106.	Se sugiere iniciar tratamiento con corticoesteroides inhalados como parte del manejo crónico de su enfermedad en pacientes pediátricos con asma persistente que no están siendo tratados con medicamentos controladores y que presentan crisis o exacerbaciones de su enfermedad.	√
107.	No se sugiere aumentar las dosis de corticoesteroides inhalados para tratar las crisis o exacerbaciones de asma en pacientes pediátricos asmáticos que los están recibiendo como parte del manejo crónico de su enfermedad, aunque se debe sugerir continuar su administración a las dosis adecuadas	√

Antileucotrienos

La administración de montelukast en las etapas iniciales de los síntomas de exacerbación de asma ha demostrado que puede disminuir los síntomas de asma y la necesidad posterior del uso de los servicios de salud en pacientes que presentan exacerbaciones leves de la enfermedad (286, 359). No hay información que sustente el uso de montelukast para el tratamiento de las exacerbaciones moderadas o graves de asma.

Antileucotrienos		
108.	No se sugiere el uso rutinario de antileucotrienos para el tratamiento de las crisis asmáticas leves en pacientes pediátricos	√
109.	No se recomienda el uso de montelukast oral para el tratamiento de crisis o exacerbaciones de asma moderadas a graves en pacientes pediátricos.	A

6.4 Tratamientos de segunda línea para las crisis de asma en niños mayores de 2 años

Los niños que continúan con síntomas de asma grave o asma que amenaza la vida a pesar del tratamiento con agonistas β -2 y bromuro de ipratropio en nebulizaciones y corticosteroides por vía oral, requieren la evaluación de un especialista y su remisión a una unidad de cuidados intensivos para administrarles medicación de segunda línea por vía intravenosa.

Se deben considerar tres opciones:

- salbutamol intravenoso,
- aminofilina o
- sulfato de magnesio.

Salbutamol intravenoso

El papel de la administración intravenosa de agonistas β -2, adicional al tratamiento nebulizado, no es tan claro (360). Un estudio encontró que la administración de un bolo de salbutamol intravenoso (15 μ g/kg por minuto) adicional a las dosis cercanas a las máximas de salbutamol nebulizado, puede tener beneficio clínico en los pacientes con exacerbaciones graves de asma (360).

La infusión intravenosa continua de salbutamol se debe considerar cuando se presenta asma grave resistente al tratamiento. Se debe administrar en una unidad de cuidados intensivos con monitorización electrocardiográfica continua y control de electrolitos dos veces al día.

Dosis de la infusión: 1 a 2 μ g/kg por minuto (200 μ g/ml de solución); se debe ir escalonando hasta llegar a 5 μ g/kg por minuto. Los broncodilatadores nebulizados deben continuarse mientras el paciente reciba la terapia intravenosa, la cual se comienza a reducir apenas el paciente presente síntomas de mejoría, sin disminuir la frecuencia de los broncodilatadores nebulizados.

Salbutamol intravenoso	
110. Se recomienda considerar la administración de un bolo intravenoso único de salbutamol de 15 μ g/kg durante 10 minutos en los pacientes con crisis graves de asma que no presenten una adecuada respuesta a la terapia inicial en nebulizaciones.	B

Aminofilina intravenosa

No hay datos de que la aminofilina sea eficaz para el tratamiento de las crisis o exacerbaciones de asma leves a moderadas; además, su administración se ha asociado con una alta incidencia de efectos secundarios (360). Un estudio de buena calidad metodológica encontró beneficio clínico de la administración de aminofilina en pacientes con asma grave que no habían respondido a múltiples dosis de agonistas β -2 y corticosteroides, aunque se utilizó una dosis de carga mayor de la usual, y una tercera parte de los participantes se excluyó por la presencia de vómito (361).

Aminofilina intravenosa	
-------------------------	--

111.	No se recomienda la administración de aminofilina para el tratamiento de crisis o exacerbaciones de asma leves a moderadas.	A
112.	Se recomienda considerar la administración de aminofilina (dosis de carga 5 mg/kg en 20 minutos, seguida de infusión continua de 1 mg/kg por hora) en pacientes con asma aguda grave o asma que amenaza la vida que no han respondido a dosis máximas de broncodilatadores y corticosteroides.	C

Sulfato de magnesio

Aunque la administración intravenosa de sulfato de magnesio ha mostrado ser segura para el tratamiento de las crisis o exacerbaciones agudas de asma, los resultados de estudios en pacientes pediátricos con exacerbaciones serias de la enfermedad han sido contradictorios (362, 363).

Sulfato de magnesio		
113.	Se sugiere considerar la administración de sulfato de magnesio (40 mg/kg, máximo 2 g, en infusión lenta) en pacientes con asma aguda grave que no han respondido a otros tratamientos convencionales.	√

Otras terapias

114.	No se sugiere el uso rutinario de helio, DNAsa, mucolíticos, sulfato de magnesio en nebulizaciones ni antibióticos para el tratamiento de las crisis o exacerbaciones del asma en niños.	√
------	--	---

Parámetros para dar de alta

Parametros para dar de alta		
115.	Se sugiere dar de alta a pacientes pediátricos hospitalizados por una crisis o exacerbación de asma cuando se encuentren clínicamente estables con la administración de beta-2 agonistas de acción corta cada 3-4 horas, el FEP o el VEF ₁ sea mayor del 75 % del mejor valor personal o del predicho, y la SaO ₂ mayor del 90% (≥88% a la altura de Bogota).	√

116. Se sugiere al momento de dar de alta a pacientes pediátricos después de una crisis o exacerbación de asma, verificar los siguientes aspectos:	√
- La técnica inhalatoria, - La necesidad de terapia de control, - El plan escrito de autocontrol del asma, - La consulta de control posterior a la hospitalización con el médico general o con el pediatra, y - La consulta con el médico especialista (neumólogo pediatra) si se trató de un asma clasificada como que amenazaba la vida.	

6.5 Asma aguda en menores de 2 años (Anexo C)

La evaluación puede ser difícil en este grupo de edad. Las crisis de sibilancias son generalmente debidas a infecciones virales y su respuesta al tratamiento es variable. Sin embargo, su manejo se hace de forma semejante a la de los mayores de 2 años.

Broncodilatadores agonistas β -2

Hay buena evidencia de que el inhalador de dosis medida con espaciador es tan efectivo o mejor que los nebulizadores para tratar el asma en niños menores de 2 años (364-366).

Broncodilatadores agonistas β-2	
117. Se recomienda utilizar beta-2 agonistas de acción rápida en inhalador de dosis medida (IDM) acoplados a una cámara espaciadora, para tratar las crisis o exacerbaciones de asma leves a moderadas en niños menores de 2 años.	A

Corticosteroides sistémicos

El uso de corticoesteroides sistémicos en conjunto con los agonistas β -2 para el tratamiento de las crisis o exacerbaciones de asma ha demostrado reducir la tasa de hospitalizaciones, cuando se utilizan en los servicios de urgencias (367-369).

Corticosteroides sistémicos	
------------------------------------	--

118. Se recomienda el inicio precoz de esteroides sistémicos junto con beta-2 agonistas de acción corta para el tratamiento de las crisis o exacerbaciones de asma en pacientes pediátricos menores de 2 años	B
---	---

Bromuro de ipratropio

El uso de bromuro de ipratropio puede reducir la necesidad de tratamiento más intenso (370).

Bromuro de ipratropio	
119. Se recomienda el uso de bromuro de ipratropio en combinación con beta-2 agonistas de acción corta en las fases iniciales de las crisis o exacerbaciones asmáticas graves.	A

7. TERAPIA RESPIRATORIA: INHALADORES

El inhalador de dosis medida acoplado a una aerocámara con válvula es el método recomendado para administrar terapia inhalada a pacientes pediátricos asmáticos, especialmente a los menores de 6 a 7 años. Los inhaladores de dosis medida son costo-efectivos, fáciles de usar y no requieren del esfuerzo inspiratorio del paciente para la liberación del medicamento del dispositivo. Cuando se usan sin aerocámara, la descarga del inhalador de dosis medida debe coordinarse con el inicio de la inspiración del paciente, lo que es difícil para muchos pacientes adultos y, prácticamente, imposible en niños pequeños. El uso de una aerocámara con válvula hace que esta coordinación con la inspiración del paciente sea innecesaria, pero tiene el inconveniente de una menor portabilidad comparado con el inhalador solo. Cuando se usan inhaladores de dosis medida en niños menores de 6-7 años, o cuando se usan para la administración de esteroides inhalados, ya sea en niños o en adultos, siempre deben ir acoplados a una cámara espaciadora. Las cámaras espaciadoras deben terminar en una máscara facial cuando se usan en niños menores de 2-3 años, y en una boquilla o pieza de boca para niños mayores de esta edad.

Durante las exacerbaciones agudas de asma, la administración de la terapia de broncodilatación mediante inhalador de dosis medida acoplado a una cámara espaciadora ha demostrado ser más eficiente que su administración mediante nebulizador (371) y con similares resultados clínicos tanto en adultos como en niños (372-374).

La carga electrostática de las cámaras espaciadoras plásticas puede

disminuir la entrega de medicamento (375), efecto que se puede disminuir o aun eliminar, cubriendo la superficie interior de las cámaras con detergente (376), utilizando cámaras espaciadoras metálicas (377) o, más recientemente, mediante el uso de materiales plásticos patentados que son más resistentes al efecto de la carga electrostática (Aerochamber Max, Trudell, Canada).

En niños mayores y en adolescentes se prefiere el uso de inhaladores de polvo seco debido a su conveniencia y portabilidad. Sin embargo, se debe recordar permanentemente que un requisito esencial para garantizar un adecuado depósito pulmonar de la terapia administrada mediante inhalador de polvo seco es la realización de una adecuada maniobra inspiratoria que genere un flujo inspiratorio suficiente.

En lo que se refiere a la técnica inhalatoria, en los niños menores de 2-3 años se deben utilizar idealmente aerocámaras con válvulas, que terminen en una máscara facial del tamaño adecuado para cada niño, que permita un adecuado sello con la cara del niño para evitar fugas del aerosol (378) y que no permita el depósito del aerosol en los ojos (379). El niño menor de 5 años debe hacer varias respiraciones a volumen corriente, evitando que llore, pues se ha demostrado que el llanto disminuye de forma importante el depósito pulmonar del aerosol (380, 381).

En los niños mayores de 2-3 años, o apenas el niño lo pueda hacer, se debe cambiar la máscara facial por boquilla o pieza de boca, pues el depósito pulmonar puede aumentarse al doble o más con respecto al depósito pulmonar cuando se utiliza la máscara facial (382, 383).

Asimismo, en mayores de 5 años se recomienda antes de la aplicación del inhalador de dosis medida, hacer una espiración a volumen residual, e iniciar una inspiración lenta y profunda al tiempo que se descarga el inhalador de dosis medida, hasta llegar a la capacidad pulmonar total, momento en el cual se debe indicar hacer una pausa después de la inspiración para facilitar el depósito pulmonar del aerosol.

Los aerocámaras con válvulas tienen varias ventajas teóricas respecto a los espaciadores sin válvulas, a saber: mejoran la coordinación con el flujo inspiratorio, reducen el tamaño de las partículas del aerosol, evitan fugas del aerosol fuera del espaciador, evitan el ingreso de humedad al espaciador, evitan la dilución del aerosol dentro del espaciador y eliminan el efecto del freón frío (384, 385). Además, en los espaciadores sin válvulas, el aire exhalado por el paciente puede entrar al espaciador si una espiración (en lugar de una inspiración) ocurre inmediatamente después de la descarga del inhalador de dosis medida.

Sin embargo, también se han descrito ventajas de los espaciadores sin válvulas respecto a las aerocámaras con válvulas, tales como que los primeros pueden aumentar el depósito pulmonar del aerosol, especialmente en pacientes en los que el esfuerzo inspiratorio puede vencer con dificultad la resistencia de las válvulas, como en los niños menores y en los pacientes con obstrucción de las

vías aéreas y, además, que pueden minimizar la cantidad de espacio muerto del espaciador (386).

Hay dos estudios que han comparado la eficacia de bajas dosis de terapia de broncodilatación administrada con inhalador de dosis medida y aerocámaras con válvulas o con espaciadores sin válvulas (387, 388). Se encontró que el primero de ellos tiene ventajas en los parámetros de función pulmonar de la aerocámara con respecto al espaciador sin válvulas, sin encontrar diferencias significativas en los mismos parámetros entre los dos tipos de dispositivos en el segundo estudio(389).

En Colombia, es aún frecuente el uso de espaciadores caseros para la administración con inhaladores de dosis medida tanto de broncodilatadores como de esteroides inhalados. Aunque no hay evidencia que sustente el uso de esteroides inhalados con estos espaciadores caseros, una revisión sistemática con metaanálisis de Cochrane que comparaba la administración de terapia broncodilatadora a niños con exacerbaciones agudas de sibilancias o asma con espaciadores caseros frente a los comerciales, no encontró diferencias en ninguno de los resultados entre los dos tipos de espaciadores (390).

120. Para la administración de la terapia inhalada en los pacientes pediátricos asmáticos, se sugiere:	
- Un inhalador de dosis medida acoplado a una cámara espaciadora. Idealmente, con válvulas, en especial, en los menores de 5 años. - Si no hay la disponibilidad de esta aerocámara, se pueden usar espaciadores sin válvulas o caseros. - Cualquiera que sea el tipo de cámara espaciadora que se utilice, se recomienda el lavado regular de su superficie interna con agua con detergente. -	√
- En los niños menores de 2-3 años, la cámara espaciadora debe tener una máscara facial de un tamaño adecuado - Después de la descarga del inhalador el niño debe hacer varias respiraciones normales (5) con la máscara facial adosada a la cara, evitando que llore.	√
- En los niños mayores de 3 años, se sugiere cambiar la máscara facial por una boquilla o pieza de boca. - En los niños mayores de 5 años, se sugiere que antes de la aplicación del inhalador, realice una exhalación profunda y, luego, al tiempo que se acciona el inhalador, el niño haga una inspiración lenta y profunda, reteniendo el aire al final de la inspiración.	√

- En los niños mayores y en adolescentes se sugiere la terapia inhalada mediante el uso de polvo seco	√
---	---

8. SIBILANCIAS Y ASMA EN PREESCOLARES

El enfoque diagnóstico del niño en edad preescolar (menor de 5 años) que presenta cuadros respiratorios (episodios) que se manifiestan por sibilancias, es un reto por su alta frecuencia y por la dificultad de discriminar los que tienen asma y podrían requerir un tratamiento más prolongado o continuo y los que tienen cuadros transitorios que no corresponden a un diagnóstico de asma y no justificarían un tratamiento diferente al del episodio agudo (293, 391, 392).

En cerca del 80 % de los asmáticos, se ha documentado que el inicio de los síntomas ocurrió antes de los 5 años de edad (393); pero, por otra parte, al menos la mitad de los niños ha tenido un episodio de sibilancias antes de esa edad (31) y muchos de ellos no presentarán sibilancias posteriormente y no tendrán asma (31, 391, 392).

Este panorama explica la razón por la cual se ha tratado de:

- 1) caracterizar los grupos de preescolares con mayor o menor probabilidad de desarrollar asma a partir de la aparición de episodios de sibilancias (definibles como fenotipos);
- 2) establecer índices que permitan hacer esta predicción, y
- 3) definir las intervenciones que podrían beneficiarlos e, incluso, cambiar el curso natural de la enfermedad (31, 33, 293, 394).

De cualquier forma, debe considerarse el diagnóstico de asma en cualquier caso de sibilancias (episodios de sibilancias) antes de los cinco años de edad, en particular si son recurrentes, tratar de caracterizar el paciente en un subgrupo (fenotipo) y definir el mejor tratamiento si fuere necesario.

8.1 Fenotipos

- Episodios de sibilancias de inicio temprano (antes de los 3 años de edad)
 - Transitorios (desaparecen antes de los 6 años de edad)
 - Persistentes (persisten después de los 6 años de edad)
- Episodios de sibilancias de inicio tardío (después de los 3 años de edad)

Los pacientes con episodios de sibilancias de inicio temprano, transitorios, característicamente se relacionan con el sexo masculino, bajo peso al nacer, ser hijo de madre fumadora, ausencia de rasgos atópicos, ausencia de síntomas entre

cuadros gripales (resfriados o gripas), atopia y asistencia a centros de atención diurna.

Los pacientes con episodios de sibilancias de inicio temprano, persistentes, característicamente presentan exacerbaciones no solo con los resfriados sino con la exposición a alérgenos e irritantes, tienen síntomas persistentes entre las exacerbaciones y rasgos atópicos frecuentes (eccema, rinitis), familiares en primer grado de consanguinidad con asma y función pulmonar normal al nacimiento y en la infancia temprana.

En los últimos veinte años se ha publicado un buen número de estudios de cohorte que describen poblaciones de niños menores de 5 años con sibilancias seguidas hasta la edad adulta. Algunos de estos estudios han caracterizado hasta seis fenotipos, lo cual hace compleja la nomenclatura. La diferenciación entre atópicos y no atópicos, entre transitorios y persistentes o entre tempranos o tardíos, no tiene límites precisos. Estas separaciones se fundamentan en comportamientos promedio de la población y han mejorado el entendimiento del curso natural de las sibilancias en la infancia y de los cuadros que podrían corresponder a un diagnóstico de asma. Sin embargo, son poco útiles en la práctica clínica ya que existe una gran superposición de sus características y no permiten predecir el curso futuro de un cuadro de sibilancias en gran parte de los casos.

Puesto que el propósito final de la diferenciación es tratar de definir los que tengan mayores probabilidades de tener asma y requerir una terapia antiinflamatoria más prolongada o permanente, un grupo de trabajo en el preescolar con sibilancias de la European Respiratory Society (ERS) propuso una categorización simplificada de estos fenotipos en dos grupos (394):

- pacientes con episodios de sibilancias por virus y
- pacientes con episodios de sibilancias por múltiples desencadenantes.

En los primeros, los episodios son desencadenados exclusivamente por cuadros virales, son pacientes asintomáticos entre episodios y mejoran frecuentemente con el crecimiento. Los segundos presentan cuadros de sibilancias ante múltiples desencadenantes, tienen síntomas entre exacerbaciones con mayor frecuencia y tienen mayores probabilidades de crecer como asmáticos.

Esta clasificación parece ser útil ya que los pacientes con episodios de sibilancias por virus no requieren terapia permanente con corticosteroides inhalados mientras que los pacientes con episodios de sibilancias por múltiples desencadenantes se pueden beneficiar de la terapia permanente (de mantenimiento) con dosis medias o bajas de corticosteroides (394).

El grupo que desarrolló la presente guía acoge y recomienda esta clasificación por su utilidad práctica, aceptando que esta separación no corresponde a verdaderos fenotipos, que aún no se ha podido sustentar en mecanismos fisiopatológicos, hallazgos patológicos o patrones funcionales o de

inflamación específicos y que no se ha validado a largo plazo (394-398).

Clasificación	
121. Se recomienda clasificar a los niños preescolares con sibilancias recurrentes en uno de estos dos grupos: - pacientes con episodios de sibilancias por virus. - pacientes con episodios de sibilancias por múltiples desencadenantes (atópicos).	D

El identificar los niños con sibilancias que tienen mayor riesgo de desarrollar asma es útil para planear un seguimiento más estrecho y, probablemente, un tratamiento más permanente. El índice más usado es el índice de predicción de asma (Asthma Predictive Index) que se aplica a los niños con sibilancias recurrentes en los primeros tres años de vida (33). De acuerdo con este índice, una mayor probabilidad de desarrollar asma persistente se define por la presencia de, por lo menos, uno de dos criterios mayores (eccema diagnosticado por un médico o asma en, al menos, uno de los padres) y dos de tres criterios menores (rinitis alérgica, sibilancias en ausencia de resfriados o eosinofilia periférica mayor de 4 %).

El riesgo de tener asma entre los 6 y los 13 años es de 2,3 a 13 veces mayor en preescolares con un índice positivo de predicción de asma. Otros índices que incluyen variables como el sexo masculino, pruebas cutáneas positivas y un número alto de infecciones respiratorias antes de los dos años, no son claramente superiores al índice de predicción de asma.

Aunque hay validaciones externas de estos índices, una de ellas realizada con preescolares colombianos (49), es decir que aplican a otras poblaciones diferentes a las de las cohortes en las cuales fueron aplicados inicialmente, no parecen útiles para predecir el comportamiento a largo plazo de los niños con cuadros recurrentes más serios.

El índice de predicción de asma ha sido adoptado por la Global Initiative for Asthma (GINA) y los National Institutes of Health (NIH). Su mayor utilidad está en discriminar los niños con mayor probabilidad de tener asma (índice positivo de predicción de asma) y que podrían requerir terapia más permanente reduciendo la morbilidad por la enfermedad, y aquellos niños que podrían no requerir una terapia permanente (índice negativo de predicción de asma) porque tienen condiciones transitorias diferentes de asma.

Hay tres razones importantes para diagnosticar asma en niños con sibilancias recurrentes e índice positivo de predicción de asma antes del primer año de vida:

- casi el 80 % de los síntomas de asma comienza en esta edad y justifica su

tratamiento;

- la principal declinación de la función pulmonar en ausencia de diagnóstico o con terapia inapropiada ocurre en los primeros cinco años de edad, y
- la población con peor control del asma ocurre durante este período.

Fenotipo e índice de predicción de asma	
122. Para predecir la persistencia de las sibilancias en niños preescolares con sibilancias recurrentes, se recomienda utilizar el índice predictor de asma.	C
123. Se recomienda determinar el índice predictor de asma en todo niño menor de tres años con sibilancias recurrentes y clasificarlo como positivo o negativo (ver sección de diagnóstico)	C

8.1.1 Fenotipo e índice de predicción de asma

Aunque los niños clasificados como pacientes con episodios de sibilancias por múltiples desencadenantes tienen mayores probabilidades de tener un índice positivo de predicción de asma y los niños con episodios de sibilancias por virus un índice negativo de predicción de asma, esto no ocurre siempre así. El tratamiento, como se discute a continuación, está determinado principalmente por la clasificación fenotípica y no por el índice de predicción de asma. Sin embargo, un niño con episodios de sibilancias por virus con un índice positivo de predicción de asma requiere un seguimiento estrecho y la recurrencia de eventos de sibilancias podría determinar la necesidad de una terapia permanente.

8.2 Tratamiento

Dada la variabilidad de los cuadros de sibilancias en preescolares, la dificultad de separar los niños que tienen realmente asma y la heterogeneidad de los estudios clínicos en este grupo de edad, es difícil establecer pautas de tratamiento sustentadas en información sólida. La principal controversia se centra en las dosis y la duración de la terapia con corticosteroides inhalados (396, 399).

Como se anotó anteriormente, para orientar la terapia farmacológica es conveniente clasificar los niños en preescolares con episodios de sibilancias por virus o con episodios de sibilancias por múltiples desencadenantes y definir el riesgo de asma con el índice de predicción de asma.

8.2.1 Preescolares con episodios de sibilancias por virus

No hay estrategias comprobadas claramente para prevenir los episodios de sibilancias en los preescolares que las presentan por virus y el médico está limitado a informar a los padres sobre la posibilidad de que estos episodios se reduzcan en frecuencia e intensidad a medida que el niño crece.

Corticosteroides inhalados: terapia de mantenimiento y terapia preventiva con dosis altas de corticosteroides

El tratamiento permanente con dosis bajas e intermedias de corticosteroides inhalados es inefectivo en niños con episodios de sibilancias por virus (259, 293, 396, 399-402). Puesto que estos niños presentan exacerbaciones desencadenadas exclusivamente por infecciones virales y que, como se anotó anteriormente, no se ha comprobado un beneficio de la terapia permanente con corticosteroides inhalados (259, 293, 396, 399-402), se ha estudiado el beneficio de usar la terapia intermitente con estos medicamentos durante los periodos de exacerbación (399, 400).

Varios estudios han demostrado el beneficio de los corticosteroides inhalados usados en dosis altas y periodos cortos durante las agudizaciones en términos de mejoría de los puntajes de síntomas y reducción de la necesidad de corticosteroides orales (399, 403-406). Sin embargo, una revisión de Cochrane encontró una mejoría solo parcial con esta estrategia de terapéutica (400). Dado que en todos estos estudios, las dosis altas (beclometasona, 1.600 µg, o fluticasona, 1.500 µg) se relacionaron con una desaceleración significativa del crecimiento y que el promedio anual de infecciones virales respiratorias en estos niños estuvo entre 6 y 8 episodios, el balance entre los beneficios y los efectos secundarios debe individualizarse y no se recomienda el uso rutinario de esta estrategia de dosis altas para tratar los niños con episodios de sibilancias por virus (396, 399).

Preescolares con episodios de sibilancias por virus	
Corticosteroides inhalados	
124. El tratamiento permanente con dosis bajas e intermedias de corticosteroides inhalados es inefectivo en niños con episodios de sibilancias por virus y, por lo tanto, no se recomienda.	B
125. El tratamiento con dosis altas de corticosteroides inhalados en niños con episodios de sibilancias por virus tiene beneficios que no son suficientes para contrabalancear los efectos secundarios, por lo cual no se recomienda su uso rutinario durante los episodios agudos.	B

Corticosteroides orales

Los estudios que evalúan los corticosteroides orales durante los episodios agudos en niños con episodios de sibilancias por virus tienen resultados contradictorios (367, 368, 407-409). No hay sustentación para recomendar el uso rutinario de corticosteroides orales, iniciados por el médico o tempranamente por los padres en casa, para el tratamiento de los episodios agudos en estos niños (410).

Corticosteroides orales	
126. No se recomienda el uso rutinario de corticosteroides orales, iniciados por el médico o tempranamente por los padres en casa, para el tratamiento de los episodios agudos en niños con episodios de sibilancias por virus.	B

Montelukast

Varios estudios han encontrado que el tratamiento permanente o intermitente puede ser efectivo en niños de dos a cinco años de edad con episodios de sibilancias por virus para reducir el número de exacerbaciones y el uso de corticosteroides inhalados y para prolongar el tiempo hasta la primera exacerbación (285-288). El montelukast administrado por 7 días o hasta 48 horas después de la resolución de los síntomas durante las exacerbaciones se relacionó con una reducción clínicamente significativa de la utilización de los recursos de salud (consultas médicas y consultas al servicio de urgencias), los días de ausencia escolar y el puntaje de síntomas. Aunque en algunos estudios no se encontró reducción del número de exacerbaciones, el uso diario de montelukast se asoció con una reducción de los síntomas.

Montelukast	
127. Se recomienda el uso del montelukast como una opción terapéutica para el manejo de niños con episodios de sibilancias por virus, utilizado ya sea de manera continua o intermitente.	C

8.2.2 Preescolares con episodios de sibilancias por múltiples desencadenantes

Terapia de mantenimiento con corticosteroides inhalados

A diferencia de los preescolares con episodios de sibilancias por virus, en los preescolares con episodios de sibilancias por múltiples desencadenantes el uso de corticosteroides inhalados se ha asociado con una reducción significativa de los síntomas, las exacerbaciones y el uso de salbutamol y corticosteroides de rescate (257, 259, 283, 289, 396, 399, 402, 411-413).

En niños con alto riesgo de asma (índice positivo de predicción de asma) no se han observado diferencias en los desenlaces clínicos después de un año de haber suspendido los corticosteroides lo cual sugiere que estos medicamentos no modifican el curso natural de la enfermedad (283). En un metanálisis de 29 estudios que incluía datos de 3.592 niños con sibilancias recurrentes o asma, se encontró que el uso de corticosteroides inhalados se asociaba con una disminución significativa de las exacerbaciones en relación con el placebo. Este efecto parece ser superior en los niños con diagnóstico de asma y parece ser independiente de la edad, la condición de atopia y el tipo de corticosteroide (259).

Estos efectos benéficos son, en todo caso, inferiores a los observados en niños con asma en edad escolar y en adultos.

Terapia de mantenimiento con corticosteroides inhalados

- | | | |
|------|--|---|
| 128. | En preescolares con episodios de sibilancias por múltiples desencadenantes se recomienda el uso continuo de dosis bajas o intermedias de corticosteroides inhalados. | C |
|------|--|---|

Montelukast

Hay pocos estudios que evalúen el montelukast en este grupo de edad. El montelukast durante doce semanas ha sido efectivo en preescolares con episodios de sibilancias por múltiples desencadenantes en reducir los síntomas asmáticos y la necesidad de broncodilatadores o corticosteroides sistémicos, y aumentar el número de días sin síntomas asmáticos (289).

Montelukast

- | | | |
|------|---|---|
| 129. | En preescolares con episodios de sibilancias por múltiples desencadenantes, se recomienda el uso de montelukast como una opción terapéutica, para mejorar los síntomas y reducir la necesidad de broncodilatadores y corticosteroides sistémicos. | C |
|------|---|---|

Esteroides inhalados frente a montelukast

Hay muy poca información que compare estas terapias en niños preescolares con sibilancias recurrentes clasificados como pacientes con episodios de sibilancias por múltiples desencadenantes. Un estudio que incluía niños de 2 a 8 años con asma leve o sibilancias recurrentes, encontró pocas diferencias entre la budesonida y el montelukast, aunque la budesonida fue superior en la prolongación del tiempo hasta la aparición de la primera exacerbación (413).

9. ASMA EN ADOLESCENTES

La información actual en cuanto al diagnóstico y el manejo específico del asma en adolescentes (10 a 19 años, edad definida por la OMS) (414) es limitada, sin embargo, se apoya en los parámetros establecidos para los pacientes pediátricos de cualquier edad.

Se estima que el subdiagnóstico de asma se encuentra en 20 a 30 % en este grupo etario (415-418). Entre los factores asociados están: sexo femenino, exposición al humo y uso del cigarrillo, bajo nivel socioeconómico, disfunción familiar, sedentarismo, índice de masa corporal alto y raza u origen étnico (418).

El diagnóstico, al igual que en cualquier otro grupo de pacientes, comprende una historia médica detallada con atención cuidadosa a las percepciones y experiencias del adolescente con respecto a sus síntomas (419) y la identificación de los factores de riesgo que aumentan la probabilidad de asma y de enfermedades concomitantes que incrementan la carga de la enfermedad.

Los factores de riesgo que aumentan la probabilidad de asma persistente en la adolescencia son: historia personal de atopia (rinitis, dermatitis) (420), episodios graves y frecuentes de sibilancias durante la infancia (24, 29, 32, 37-39, 421-423) y sexo femenino, especialmente en adolescentes mayores de 13 a 14 años de edad (424).

La exposición pasiva al humo de cigarrillo y el tabaquismo constituyen factores relevantes que desencadenan asma (425-427), por lo cual se recomienda motivar a los adolescentes, padres y cuidadores para evitar la exposición a los ambientes con humo de cigarrillo, informándoles sobre los riesgos generados por ella y la importancia de dejar de fumar. De igual manera, es imperativo indagar la presencia de tabaquismo, ofrecer asesoría con el fin de suspender su uso y brindar orientación para la asistencia a servicios especializados en cesación del tabaquismo.

La presencia de enfermedades concomitantes, como la depresión y la ansiedad, se asocian con una mayor carga del asma o bien pueden ser entidades facilitadas por la propia enfermedad (428, 429). En cuanto a la enfermedad por

reflujo gastroesofágico y asma, no existen suficientes datos que demuestren que el tratamiento de la primera mejora la sintomatología respiratoria (430, 431).

Teniendo en cuenta algunos estudios que demuestran la importancia de la obesidad como entidad que precede y predice el desarrollo del asma, en la concordancia entre un mayor grado de obesidad y el aumento de la gravedad del asma así como la pérdida de peso y la mejoría en los síntomas de la enfermedad, se han involucrado diferentes mecanismos para explicar esta relación (genéticos, inflamatorios, dietéticos, hormonales, estilos de vida, entre otros) (221, 432, 433). No obstante, esta asociación continúa siendo compleja y, posiblemente, exista más de un mecanismo causal implicado (434-436).

En términos generales, los síntomas y signos de asma no difieren de aquellos identificados en otros grupos etarios. Aunque las sibilancias y la disnea relacionada con el ejercicio son síntomas comunes, en la mayoría de los casos no es posible demostrar objetivamente la presencia de hiperreacción bronquial inducida por el ejercicio (437) y, con frecuencia, la función pulmonar es normal; a lo anterior se suma la presencia de otras posibles causas que explican la sintomatología, entre ellas: la limitación fisiológica normal al ejercicio, con un pobre acondicionamiento físico o sin él, algún defecto restrictivo, la disfunción de las cuerdas vocales, la hiperventilación, la taquicardia supraventricular y el hábito de toser (67). Con el fin de precisar la causa pueden ser útiles las pruebas de ejercicio con monitorización cardíaca y respiratoria (67).

El diagnóstico de asma inducida por el ejercicio es poco probable en ausencia de otros síntomas respiratorios y cuando no existe respuesta clínica al uso de agonistas β -2 de corta acción antes de la actividad física. Una respuesta negativa a un test de reto con ejercicio excluye el diagnóstico (67).

Con respecto a la implementación de los cuestionarios para detectar asma y evaluar el control en adolescentes, en la actualidad, se encuentran validados el Asthma Control Questionnaire (ACQ) y el Asthma Control Test (ACT) (414), siendo importante el diligenciamiento por el propio paciente y no por los padres. La aplicación de las escalas de calidad de vida también es útil como marcador de control de la enfermedad (438, 439).

El manejo del asma sigue los lineamientos para el tratamiento farmacológico escalonado que se presentan en esta guía, considerando el inicio de la terapia según la gravedad de la enfermedad.

En esta población, la educación en asma es fundamental con el propósito de favorecer el conocimiento de la enfermedad, evitar factores desencadenantes de los síntomas, mejorar el cumplimiento del tratamiento (con énfasis en los estilos de vida saludables, el alcance individualizado de objetivos con respecto al control del asma, la elaboración de un plan de tratamiento acorde con los mismos, y el desarrollo de mecanismos de autocontrol y automanejo) y, además, facilitar el proceso de transición a los servicios de salud para adultos, independiente de la gravedad y el nivel de control de la enfermedad (440-445).

130. Como parte de la evaluación clínica, se sugiere siempre indagar sobre la exposición al humo de cigarrillo y la presencia de tabaquismo. 131. En este contexto, se sugiere motivar a los adolescentes, padres y cuidadores a dejar de fumar, y ofrecer asesoría para suspender su uso. 132. Se sugiere que los profesionales de la salud pregunten sobre el uso de medicina complementaria y alternativa. 133. Se sugiere discutir con los adolescentes asmáticos las opciones laborales y carreras profesionales que se relacionan con síntomas respiratorios. 134. Con el objetivo de mejorar el cumplimiento del tratamiento, se sugiere tener en cuenta la preferencia de los adolescentes relacionada con el uso de dispositivos inhalatorios. 135. Se sugiere implementar estrategias para la integración del entorno escolar del adolescente asmático con los servicios de atención primaria en salud.	√
136. Se recomienda promover el apoyo médico en el ámbito escolar con el objeto de mejorar la atención	B
137. Se recomienda el diseño e implementación de sesiones de educación individual y grupal por parte de los profesionales de la salud	D

10. ASMA DE DIFÍCIL MANEJO

10.1 Definición y valoración de asma difícil

Se refiere a una situación clínica en la que ya hay un diagnóstico previo de asma y en la que los síntomas de asma y las exacerbaciones persisten a pesar de tener tratamiento para el asma con dosis altas. No hay una definición universalmente aceptada para asma difícil en niños y adultos, por lo que no hay datos de prevalencia. Algunos consensos han sugerido definirlo como la falla de un adecuado control de los síntomas a pesar de las dosis altas de esteroides, como requisito mínimo. Según la BTS, se definen como síntomas persistentes, las exacerbaciones frecuentes a pesar del tratamiento en el paso 4 o 5, o ambas (446, 447).

Los estudios observacionales no controlados usando modelos de evaluación multidisciplinaria han encontrado asociados los diagnósticos alternativos o coexistentes o alteraciones psicológicas concomitantes (448-451). Estos grupos han demostrado que la evaluación y el manejo multidisciplinario sistemático pueden mejorar los resultados en niños y adultos; sin embargo, se requieren estudios controlados para confirmar estas observaciones. El grupo que presenta una enfermedad resistente al tratamiento, relativamente a todas las terapias al alcance, solo se puede definir después de una evaluación detallada que incluye la exclusión de causas alternativas de síntomas persistentes, manejo de otras enfermedades concomitantes y confirmación de cumplimiento del manejo.

Definición y evaluación	
Situación clínica en la que ya hay un diagnóstico previo de asma y en la que los síntomas de asma y las exacerbaciones persisten a pesar de tener tratamiento para el asma con dosis altas	
138. Se recomienda evaluar sistemáticamente a los pacientes con asma difícil para confirmar el diagnóstico de asma, identificar los mecanismos de los síntomas persistentes y evaluar el cumplimiento del tratamiento.	D
139. Se recomienda que la evaluación de este tipo de pacientes sea realizada por un grupo multidisciplinario con experiencia en valorar y manejar asma de difícil manejo.	D

10.2 Factores que contribuyen al asma difícil

Cumplimiento deficiente del tratamiento

El bajo cumplimiento del tratamiento para controlar el asma, se asocia a

malos desenlaces del asma en adultos y niños. Hay pocos estudios que evalúan esto en el asma difícil; una serie de casos y controles encontró un bajo cumplimiento del tratamiento hasta en 22 % de los niños con asma difícil, basados en los registros de prescripción (452). No hay información publicada que evalúe que, una vez identificada el deficiente cumplimiento del tratamiento, pueda ser abordada de manera exitosa en esta población.

Cumplimiento deficiente del tratamiento		
140.	Ante un paciente de difícil manejo, se recomienda considerar un cumplimiento deficiente del tratamiento como posible mecanismo de la falta de mejoría.	C

Factores psicológicos

Algunos estudios observacionales (448, 450, 453-456) y estudios de casos y controles (457) en pacientes con asma difícil han sugerido un alto nivel de morbilidad psicológica, sin embargo, esta observación no ha sido universal (458, 459).

Un metaanálisis evidenció mayores alteraciones del comportamiento cuando la gravedad del asma aumentaba, definida con base en la necesidad de aumento de las necesidades de tratamiento. No hay claridad sobre su causa-efecto.

Un metaanálisis sobre las intervenciones psicoeducacionales en asma difícil concluyó que varios de los estudios tenían una calidad deficiente; sin embargo, se encontraron algunos datos de un posible efecto positivo de éstas, reduciendo las hospitalizaciones en adultos y niños, y reduciendo los síntomas en niños. No hubo suficiente información para garantizar cambios significativos en la práctica clínica y hay poca información sobre su costo-efectividad (460).

Factores psicológicos		
141.	Se recomienda que los profesionales de la salud identifiquen la presencia de morbilidad psicológica en niños con asma de difícil manejo.	B
142.	En niños con asma de difícil manejo, se recomienda realizar una evaluación psicológica del niño y de su familia.	D

Respiración disfuncional

Los estudios observacionales han identificado la respiración disfuncional

como un diagnóstico alternativo o concomitante al asma en pacientes con asma difícil (448, 450). No hay claridad sobre el mejor mecanismo para identificar y tratar este problema.

Respiración disfuncional		
143.	Se recomienda descartar la respiración disfuncional como diagnóstico alternativo en la evaluación del asma difícil.	D

Alergia

El asma aguda se ha asociado con la sensibilización de alérgenos intradomiciliarios dependientes de IgE (461). Los estudios de casos y controles han encontrado sensibilización al moho en pacientes con hospitalizaciones recurrentes, uso de esteroides orales (462, 463), paro respiratorio e ingreso a la unidad de cuidados intensivos (464, 465). No hay estudios de intervención, por lo que se requieren más investigaciones.

Alergia		
144.	Se recomienda realizar pruebas cutáneas de alergia a aquellos pacientes con asma de difícil manejo.	C

145. EDUCACIÓN EN ASMA

Terapia de familia: cuidadores o familiares del paciente con asma

La educación se ha considerado uno de los pilares fundamentales en el tratamiento del asma. Los programas de educación en asma han demostrado una reducción de los síntomas del paciente, de las consultas a urgencias y del ausentismo escolar. La evidencia es particularmente buena para los pacientes con enfermedad moderada a grave. La interacción entre el niño y sus familiares o los encargados de su cuidado en los programas de educación en asma, han demostrado que los padres que asisten a las sesiones educativas mejoran sus habilidades de manejo del asma y obtienen mejores resultados en el control del asma, que quienes no lo hacen (466).

a. Objetivos de la educación en asma

- Reducir el impacto de la enfermedad en términos de morbilidad relacionada con la capacidad funcional y la calidad de vida.
- Lograr que los niños y sus familiares desarrollen habilidades de automanejo para prevenir o controlar las exacerbaciones y reducir las consultas de atención a urgencias y las hospitalizaciones (467-469).
- Mejorar la calidad de vida, el control de los síntomas y el cumplimiento del tratamiento (470-472).
- Disminuir los costos directos e indirectos del asma por medio de un buen control de la enfermedad (467-469).

Los estudios con análisis de costos han demostrado que la educación en asma resulta ser costo-efectiva y que la morbilidad se reduce, sobre todo, en sujetos de alto riesgo (473-475).

Objetivos de la educación en asma		
145.	Se recomienda que todos los pacientes con asma participen en los programas educativos de automanejo que se focalicen en las necesidades del paciente y que se refuercen con un plan de acción personalizado por escrito.	A

a. Características de un programa de educación en asma

Concordancia: significa una solución negociada o acordada entre el profesional y el paciente, que reconozca las posibilidades reales de aplicación de un tratamiento determinado y un plan de automanejo del asma, las necesidades particulares, los roles que se deben asumir y el sistema de creencias del paciente

y su familia. La falta de concordancia implica una incapacidad del paciente para seguir instrucciones y un fracaso en el control del asma (476, 477).

Las intervenciones para mejorar el cumplimiento del tratamiento y la concordancia con el paciente se pueden mejorar incluyendo instrucciones sencillas, verbales y por escrito y recordatorios de cuándo se debe utilizar la medicación (478) (479). La estrategia que se recomienda consiste en presentar la información importante primero y repetirla en cada intervención con el paciente y su familia (480).

No hay pruebas suficientes para hacer recomendaciones claras sobre cómo se pueden mejorar los problemas más importantes de la concordancia. Algunos consejos prácticos para mejorar el cumplimiento son:

- fomentar la actividad de autoevaluación y automanejo del asma;
- revisar el éxito del plan de tratamiento con el paciente y su cuidador en cada visita y hacer los ajustes necesarios;
- adaptar el método de enseñanza a las necesidades de cada paciente;
- mantener la sensibilidad a las creencias y prácticas etnoculturales, y
- fomentar el desarrollo y la evaluación de intervenciones de base comunitaria que ofrecen oportunidades para llegar a una gran población de pacientes y sus familias, en particular, a los pacientes con alto riesgo de morbilidad y mortalidad del asma.

Capaz de alcanzar cambios de comportamiento: un estudio demostró que la educación que se centra en el cambio del comportamiento, en lugar de simplemente proporcionar información, consigue una mejor calidad de vida y mejora el control del asma (481).

Costo-efectividad: cuando una intervención que tiene un costo determinado mejora los resultados clínicamente significativos y los costos totales disminuyen, la intervención se considera costo-efectiva (473-475).

Fomentar el cumplimiento del tratamiento

Para que un programa de educación en asma tenga la característica de fomentar el cumplimiento del paciente al tratamiento, debe estar diseñado en acuerdo y coordinación con el paciente y reconociendo sus necesidades particulares y posibilidades de acción concretas, según su edad, estado de control de su asma, recursos disponibles, tratamiento sugerido, condición socioeconómica y apoyo familiar (482); además, se sugieren las siguientes preguntas de apoyo para las distintas consultas de seguimiento a su médico.

- Cita de inicio: preguntas relacionadas con percepciones, creencias, sentimientos y preocupaciones; centradas en expectativas de control del asma, objetivos de los pacientes del tratamiento, medicamentos y calidad de vida.

Algunas preguntas que pueden ayudar son: “¿Qué es lo que más le preocupa de su asma?”, “¿Qué quiere lograr en esta consulta?”, “¿Qué quiere ser capaz de hacer que no haya hecho antes y que pueda hacer ahora, por su asma?”, “¿Qué es lo que usted espera del tratamiento?”, “¿Qué medicamentos ha probado?”, “¿Qué cosas hay en su entorno que empeoran su asma?”, “¿Qué otras preguntas tiene para mí hoy?”.

- Citas de seguimiento y control: preguntas relacionadas con resultados obtenidos, nuevos sentimientos, situaciones acontecidas en relación al asma y su vida cotidiana, dificultades que tiene con el tratamiento, síntomas secundarios o molestias que aparecieran. Se centran en los mismos aspectos de la consulta inicial más las preferencias de tratamiento del paciente.

Algunas preguntas que pueden ayudar son: “¿Qué medicamentos está tomando?”, “¿Cómo y cuándo se los están tomando?”, “¿Qué problemas ha tenido con sus medicamentos?”, “Por favor, muéstreme cómo usa sus medicamentos inhalados”.

Debe estar enfocado al automanejo y a estructurar un plan escrito de acción personalizado

Los planes de acción por escrito son especialmente recomendados para los pacientes con asma persistente moderada y grave, o asma mal controlada. Los planes escritos de acción para el asma se pueden basar en el flujo espiratorio pico (FEP) (483) 505), los síntomas, o ambos, dependiendo de la preferencia del paciente y su médico.

El automanejo del paciente es una herramienta importante para los pacientes con asma, que permite evaluar su nivel de control y ajustar el tratamiento de acuerdo con su plan de acción (484).

Los programas educativos que han demostrado eficacia varían considerablemente aunque incluyen, en la mayoría de los casos, planes de acción personales por escrito, como parte del automanejo de la enfermedad. Estos planes son personalizados y centrados en las necesidades individuales del paciente y han demostrado que mejoran la salud de los niños con asma en términos de la autoeficacia, el conocimiento y el desarrollo de habilidades (485-487).

Los expertos prefieren utilizar el término "plan escrito de acción para el asma" (488), para abarcar las instrucciones para las acciones diarias y para mantener el asma controlada con las medidas para ajustar el tratamiento cuando aumentan los síntomas o cuando ocurren las exacerbaciones. Los planes escritos de acción para el asma deben involucrar al paciente directamente en su construcción en mutuo acuerdo con su médico (489). Este plan de acción por escrito debe ser revisado y ajustado en las consultas de seguimiento del paciente

(490).

La mayoría de los planes de manejo del asma presentan tres niveles de tratamiento que, generalmente, se relacionan con un color:

1. Saludable (verde): da instrucciones sobre qué hacer cuando se siente bien y no tiene síntomas de asma. Puede indicarle el uso de medicinas diarias.
2. Precaución (amarillo): se refiere a cuando los síntomas han comenzado a afectarle y puede necesitar medicina extra.
3. Emergencia (rojo): es cuando la medicina no le ayuda y debe ir a la sala de urgencias de inmediato.

Cada sección le ayuda al paciente a evaluar su condición utilizando una lista de sus síntomas y referencias de lectura de su medidor de FEP, y le brinda, además, instrucciones sobre qué hacer y qué medicinas tomar. Así será más fácil actuar lo antes posible.

146.	Se recomienda estructurar un plan de acción escrito en conjunto con el paciente como parte de la educación.	A
147.	Se recomienda que los programas de educación en asma fomenten el cumplimiento del tratamiento en los pacientes.	C

a. Contenidos de un plan escrito de automanejo del asma

Aspectos que definen un buen control del asma y el nivel actual de control del paciente

En el plan escrito para el manejo del asma deben señalarse los indicadores principales relacionados con el buen control del asma. De ser posible, deben indicarse las medidas mínimas y máximas o los indicadores cualitativos que le permitan al paciente definir su estado de control (491).

Funciones de los medicamentos

En el plan escrito para el manejo del asma, deben estar claros y diferenciados los nombres, dosis y funciones de los medicamentos de control y los de rescate. En lo posible, debe incluirse un código de colores o imágenes preestablecidas para su fácil identificación (492).

Descripción de las acciones para el uso de un inhalador de dosis medida o uno de polvo seco, el uso de una inhalocámara o de un espaciador, la toma de la medida del flujo espiratorio fijo y otras habilidades de autoseguimiento

Se ha demostrado que los pacientes pediátricos y sus padres cometen múltiples errores en el uso y la aplicación de los medicamentos inhalados (493) (494).

Para que los pacientes y sus padres o cuidadores sepan cuándo y cómo manejar los signos y síntomas de empeoramiento del asma, en el plan escrito de automanejo del asma debe incluirse una instrucción con el manejo de los medicamentos de rescate, indicando las dosis y frecuencias de uso, ante una exacerbación. Este esquema es conocido como “esquema de manejo de crisis”. Debe tener indicaciones claras, imágenes y un ejemplo de su uso.

¿Cuándo y dónde buscar atención?

Es importante que se capacite al paciente y a su familia en la clara y correcta identificación de los síntomas para que puedan definir cuando estos hayan incrementado y no responden a los ajustes que se hayan recomendando en el uso de sus medicamentos de rescate. Debe tener a la mano los números de teléfono del servicio de salud.

1. Contactos de apoyo

Anote el nombre de la institución o programa.

2. Recomendaciones de control del medio ambiente para evitar o manejar la exposición

El plan escrito debe contener una lista clara de alérgenos y demás factores ambientales desencadenantes de síntomas de asma (495), su ambiente escolar y otros lugares que el niño frecuente. Además, deben incluirse en el plan recomendaciones claras, sencillas y de fácil cumplimiento para el manejo de estos factores (496, 497).

3. Gestión diaria

Indicar qué medicina debe tomar diariamente, incluyendo los nombres específicos de los medicamentos y los horarios. Se debe incluir la actividad física ajustada al estado de control del asma, las rutinas permitidas y las recomendaciones ante el ejercicio.

4. Medición y seguimiento del flujo espiratorio pico

Si el médico lo considera necesario por el estado de control y gravedad del asma del paciente, se puede incluir en el plan escrito de manejo, la monitorización a largo plazo del FEP.

b. Componentes del programa de automanejo

Contenidos por desarrollar en la enseñanza del asma

Datos básicos sobre el asma (488)
- El contraste entre las vías respiratorias de una persona con asma y sin asma (papel de la inflamación); lo que pasa con las vías respiratorias en un ataque de asma - Síntomas del asma - Roles de los medicamentos: comprender la diferencia entre: ▪ los medicamentos de control (a largo plazo) cuya función es prevenir los síntomas, a menudo, reduciendo la inflamación; se toman todos los días; no hay que esperar a dar rápido alivio, y ▪ los medicamentos de alivio rápido: los agonistas β-2 de acción corta relajan los músculos alrededor de la vía aérea y proporcionan un pronto alivio de los síntomas; no proporcionan control a largo plazo del asma; el uso diario de medicamentos de alivio rápido indica la necesidad de iniciar o aumentar los de largo plazo. - Instrucciones para tomar los medicamentos correctamente: ▪ técnica inhalatoria (demostrarla a los pacientes y que repitan la demostración) y ▪ el uso de dispositivos - Factores del ambiente que empeoran el asma del paciente: importancia de identificar y evitar la exposición ambiental, por ejemplo, los alérgenos, los irritantes, el humo del tabaco. - La automonitorización del nivel de control del asma, identificación de los síntomas y uso del medidor de FEP - Signos y síntomas tempranos de empeoramiento del asma - Asma y ejercicio

Habilidades por desarrollar en los pacientes con asma (498)
- Diferenciar la medicación y el uso correcto de la misma con diferentes dispositivos, según la edad y la necesidad clínica - Identificar cuándo y cómo tomar los medicamentos de acción rápida - Controlar los síntomas y reconocer los primeros signos de deterioro - Identificar el nivel actual de control del asma y los objetivos de mejoría - Desarrollar estrategias de identificación y prevención de los factores ambientales que puedan empeorar el asma en la casa, la escuela o en otros lugares que frecuente - Aconsejar a todos las pacientes que no fumen cigarrillo y evitar el tabaquismo

pasivo.

148. Se recomienda que los médicos enseñen a los pacientes y a sus familias aspectos básicos sobre el asma (especialmente, el papel de la inflamación), las habilidades para usar los medicamentos y las técnicas de autocontrol.

A

Recursos y materiales sugeridos

Material didáctico: es válido cualquier material que se pueda desarrollar para la interacción del paciente con el conocimiento que se quiere enseñar (489).

Materiales audiovisuales: se ha demostrado que las actividades educativas de videos con componentes interactivos mejoran el automanejo del asma, el conocimiento general de la misma y la calidad de vida de los pacientes involucrados (499, 500).

Uso de la tecnología: la educación en los adolescentes (basada en la web, desarrollada dentro de las escuelas) parece tener más éxito (501). Algunos estudios clínicos controlados han puesto a prueba la capacidad de los programas informáticos interactivos usados en educación sobre el asma, para mejorar la conducta de automanejo en niños con asma y han obtenido resultados favorables (502-504).

Recursos disponibles en la web: existe una serie de recursos disponibles en la web para apoyar a los profesionales de la salud, a padres y apacientes. Algunos que se pueden consultarse son:

Para profesionales de la salud con material para descargar e imprimir:

<http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/lung/index.htm#asthma>

<http://www.nhlbi.nih.gov/health-spanish/health-topics/temas/asthma/links.html>

<http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline101/index.html>

www.asthma.org.uk (BTS)

www.separ.es

www.ginasthma.org

<http://healthcare.utah.edu/healthlibrary/centers/asthma/index.php>

www.neumológica.org

Para padres de familia:

Dirección en la web	Temas relacionados	Tipo de material
http://www.separ.es/pacientes/loquenecesitassaber/queesasma	Asma general	en Revista electrónica de España
http://issuu.com/separ/docs/controlando_el_asma?mode=window&backgroundColor=%23222222	Asma general	en Cartilla Separ
http://issuu.com/separ/docs/salud_respiratoria_y_medio_ambiente	Control ambiental	Cartilla
http://redalergiayasma.org/asma/	Asma general, recomendaciones	en Artículos para los padres
http://www.msd.com.ar/msdar/patients/asma/tratamiento/tratamiento3.html	Asma general	en Interactiva, recomendada
http://www.ginasthma.com/ (ir a traducir pagina)	Consenso sobre asma	el Texto
http://www.respirar.org/portalspadres/index.htm	Asma general	en Portal para padres y jóvenes
http://www.juntadeandalucia.es/opencms/opencms/system/bodies/contenidos/publicaciones/pubcsalud/2008/pubcsalud_2616/guias_salud_asma.pdf	Guía de manejo para padres	de Texto en pdf
http://www.kidshealth.org/parent/en_espanol/index.html		Página interactiva
http://www.gemasma.com/documentos.htm	Maestros	Cartilla
http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/asthmaainchildren.html		Página en inglés
http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/tutorials/asthmaspanish/htm/lesson.htm		Tutorial sobre el asma
http://www.medem.com/medlb/article_detailb.cfm?article_ID=ZZZLD2KB44D&sub_cat=599	Padres, ayuda niños	a
http://familydoctor.org/e219.xml	Familia	
www.cicmanipur.nic.in/html/Asthma.asp	Asma	Traducir,

		web
http://www.pediatradefamilia.com.ar/diccionario.htm#asma	Asma	Web
http://www.msd.com.ar/msdar/patients/asma/tratamiento/tratamiento3.html	Información general	Interactiva, recomendada
http://www.minsa.gob.pe/ocom/asma.htm	Información general	
http://www.breatherville.org/publication/publications-en-espanol/	Asma, padres	Cartillas
http://www.nhlbi.nih.gov/health-spanish/health-topics/temas/asthma/links.html	Programas en escuelas	

Para niños y adolescentes con actividades interactivas:

Dirección en la web	Temas relacionados	Tipo de material
http://www.asthma-kids.ca	Asma, desencadenantes	Juegos, Canadá
http://www.nationaljewish.org/healthinfo/pediatric/asthma/asthma-wizard/spanish-wizard/chapter1.aspx	El mago del asma	Interactiva, recomendada
http://www.gemasma.com/presentacion/historico.asp	Cartilla para niños	Jóvenes
http://www.cca.org.mx/dds/ninos/html/tomo8/22.htm	Aparato respiratorio	Biblioteca para niños
www.cca.org.mx/dds/ninos/html/tomo8/22.htm	Aparato respiratorio	Biblioteca para niños
http://www.asthma-kids.ca/games/	Asma, desencadenantes	Juegos, Canadá
http://kidshealth.org/kid/index.jsp?tracking=K_Home	Asma	Juegos
http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/asthmainchildren.html#nios	Asma	Revista
http://www.aaaai.org/espanol/pdf/asthma_spanish.pdf	Asma	Cartilla
http://www.epa.gov/iaq/asthma/pdfs/dustythegoldfish	Asma	Cartilla, pez

h_sp.pdf		y asma
http://www.kidshealth.org/kid/health_problems/allergy/asthma.html		Interactiva
http://www.kidshealth.org/kid/en_espanol/cuerpo/lungs_esp.html	Pulmones	Web, traducir
www.alergiainfantillafe.org/enfermedadrespira.htm	Alergias respiratorias	
www.lawrencehallofscience.org/familyhealth/asthma	Pulmón y corazón	
interacciones.wordpress.com/	Técnica inhalatoria	
www.msd.com.ar/.../asma/rincon/rincon.html	Asma interactiva	
http://www.msd.com.ar/msdar/patients/asma/revisio_n_index.html	Qué es el asma	Lecturas
http://www.msd.com.ar/msdar/patients/asma/cuestionario.html	Preguntas	Cuestionario para niños
http://www.nationaljewish.org/disease-info/diseases/asthma/kids/swizard/contents.aspx	El mago del asma	Interactiva, recomendada

a. Recurso humano: grupos interdisciplinarios

Los expertos afirman que la educación de las personas en estos ambientes hospitalarios, crea oportunidades para proporcionar un vínculo esencial entre el paciente, el médico primario y otros profesionales que intervienen en el proceso de atención y educación del paciente, formando una red de apoyo al paciente, garantizando que adquieran conocimientos sobre el automanejo del asma y que se desarrollen las habilidades y destrezas necesarias para el paciente.

A pesar de que está fuera del alcance de este documento, el hacer frente a los problemas de la educación sobre el asma de personas que no son miembros de la familia y no son profesionales de la salud, las personas que entran en contacto con las personas con asma de manera regular (por ejemplo, maestros, entrenadores, trabajadores de la guardería, empleadores, etc.) deben recibir una educación básica sobre el asma, lo cual puede contribuir con un diagnóstico precoz de esta enfermedad (466).

b. Lugar de la actividad educativa en un programa de automanejo

Aunque no en todos los experimentos clínicos de asignación aleatoria de autocuidado del asma la educación ha tenido resultados positivos, cabe destacar que los estudios controlados han demostrado el beneficio de los programas de

educación del paciente realizados en una amplia gama de puntos de atención, incluyendo clínicas, hospitales, consultorios médicos, escuelas y en la comunidad. Estos resultados se han logrado por medio de diversas estrategias educativas y con el uso de nuevas tecnologías electrónicas.

149.	Se recomienda que los pacientes sean educados en múltiples puntos de atención por profesionales de la salud y educadores de la salud que puedan interactuar con ellos.	B
------	--	---

a. Implementación de los programas de automanejo (estrategias)

Se recomienda para los pacientes con asma una formación específica en habilidades de autocuidado que promuevan un cambio en la actitud del paciente y en el cuidado de su asma (505).

Algunas de las estrategias recomendadas son (506):

- Determinar los objetivos personales del tratamiento para el paciente y las preferencias de tratamiento
- Compartir los objetivos generales del tratamiento del asma con el paciente y su familia. Ejemplos de algunos de estos objetivos pueden ser frases como:
 - “Estar libre de síntomas molestos en el día y la noche, incluyendo poder dormir toda la noche”.
 - “Tener la función pulmonar lo mejor posible”.
 - “Ser capaz de participar plenamente en las actividades de su elección”.
 - “No faltar a la escuela debido a los síntomas del asma”.
 - “Necesitar de menos o ninguna consulta de atención a urgencias u hospitalizaciones por asma”.
 - “Tener el mínimo de efectos secundarios con el uso de los medicamentos para el control del asma”.
 - “Estar satisfecho con el cuidado del asma”.
- Negociar los planes de tratamiento para lograr metas comunes de tratamiento
- Proporcionar un plan de acción para el asma por escrito que refleje las metas acordadas para el tratamiento

b. Estrategias de comunicación

La comunicación acertada (simple, próxima al paciente, con un lenguaje

cotidiano) con el paciente es un componente esencial del manejo satisfactorio del asma (507).

La comunicación adecuada es el mecanismo mediante el cual los pacientes aprenden a ejecutar con éxito las tareas de autocuidado. También es una herramienta poderosa para ayudar a los pacientes a adquirir la motivación, la habilidad y la confianza necesaria para controlar su asma (497).

Los estudios de los médicos sobre cómo utilizar técnicas efectivas para promover la comunicación abierta, sugieren que el equipo de salud debe estar dispuesto a abordar todas las preguntas, con una actitud de escucha activa, y el uso de buenas técnicas de comunicación puede mejorar el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente y la satisfacción con la atención (487).

150.	Se recomienda que los médicos tengan la posibilidad de participar en programas destinados a mejorar sus habilidades de comunicación con los pacientes, ya que esto favorecerá el desarrollo de las actividades educativas y mejorará la comprensión de las instrucciones y recomendaciones.	D
------	---	---

a. Intervenciones para mejorar el cumplimiento del tratamiento

Modalidades de trabajo

Escuelas de asma: los estudios con escuelas de asma que incluyen actividades informativas grupales e instrucciones verbales individuales realizadas por enfermeras capacitadas en asma, han demostrado mejoría de la calidad de vida, reducción de las tasas de hospitalización, del ausentismo escolar y de los síntomas (487, 508, 509).

Talleres o actividades grupales: han demostrado que mejoran el conocimiento sobre el asma de los niños y sus padres (510).

Aprendizaje cooperativo: un estudio pequeño (n=33) con las familias de minorías encontró que la educación del grupo que hizo hincapié en el aprendizaje cooperativo y el uso de los recursos culturales tuvo un mayor conocimiento del asma y una reducción significativa de las consultas a urgencias en comparación con el grupo control sin intervención (466).

Seguimiento telefónico: un estudio multicéntrico de la educación impartida por los consejeros de asma mediante sesiones de grupo, reuniones individuales y seguimiento telefónico de síntomas y condición general, mostró de manera significativa que la educación reducía los síntomas de asma (511).

Inclusión de la familia en el proceso educativo: en un experimento clínico de educación que combinaba sesiones de grupo y reuniones individuales, y en las

que la familia acompañaba al paciente durante los controles médicos, se encontró mejoría en la disminución de la frecuencia de los síntomas y en la mayor participación en actividades físicas y aumento de la confianza y el compromiso de las familias en la continuidad del programa de autocuidado para el control del asma (512).

Intervenciones educativas en el entorno escolar: varios estudios sugieren que los programas escolares de educación sobre el asma pueden mejorar la salud y la calidad de vida de los estudiantes que tienen asma persistente, gracias a que permiten desarrollar actividades en ambientes de mayor confianza que el hospitalario y con pares académicos que también aprenden sobre el asma y el autocuidado de sus vías respiratorias en general (492) (513).

Sensibilización y educación en consultas a urgencias: los pacientes que acuden al servicio de urgencias con asma aguda son una fuente para la identificación de la autogestión de los problemas (514, 515).

Intervención en hospitalizaciones por medio de las vías clínicas: las vías clínicas son herramientas, idealmente basadas en guías clínicas, que describen una secuencia de evaluaciones e intervenciones que deben llevar a cabo los médicos en los pacientes que tienen asma. Estas vías están diseñadas para mejorar y mantener la calidad de la atención, al mismo tiempo que disminuyen los costos de la atención hospitalaria (516).

Trabajo en equipo: médico, familia y paciente: diferentes experiencias han demostrado la importancia de la creación de equipos multidisciplinarios alrededor del paciente y su familia, que coordinen acciones e interactúen con el paciente con asma desde diferentes aspectos de la atención médica. Estos equipos están conformados por médicos, enfermeras, terapeutas, docentes, psicólogos y otros profesionales que, desde diferentes disciplinas, pueden ofrecer intervenciones que favorezcan el tratamiento y el control del asma. Todos deben unir esfuerzos para ofrecer un programa de automanejo del asma integral, multidisciplinario y coherente. De igual forma, todos, desde su lugar de intervención, deben reforzar y ampliar los mensajes de autocuidado durante las consultas de control y las de urgencias (517).

b. Consultas de seguimiento (518)

En ellas se debe:

- Hacer revisión y seguimiento de los planes de acción propuestos en las consultas iniciales y ajustar el plan según sea necesario.
- Revisar la técnica inhalatoria y el uso de los diferentes dispositivos médicos que deba usar el paciente para tomar sus medicamentos

(inhalocámaras, medidores de FEP, espaciadores, otros).

- Evaluar las acciones del paciente relacionadas con el plan de autocuidado del asma, señalando las fortalezas de su plan, sus actitudes y las barreras o dificultades que experimentó desde la cita inicial.
- Continuar preguntándoles a los pacientes al inicio de cada consulta de seguimiento, los aspectos sobre los que desean profundizar o trabajar durante la consulta, relacionados con el cumplimiento y la continuidad del tratamiento.
- Hacer una revisión de las metas a corto plazo acordadas en la cita inicial. Identificar otros problemas que el paciente pueda tener para cumplir su plan de automanejo del asma y tomar estos aspectos como oportunidades de mejoramiento y no como fallas de cumplimiento.
- Ponerse en contacto con el entorno escolar del niño y obtener permiso de los padres para enviar una copia del plan de manejo del asma, para obtener la colaboración y coordinación con la maestra del niño.
- Proporcionar información y enseñar habilidades durante varias consultas a fin de no abrumar al paciente con demasiada información al mismo tiempo. Repetir a menudo los puntos importantes.
- Entregar por escrito a los pacientes materiales breves y simples que refuercen las acciones recomendadas y las habilidades que el paciente debe desarrollar para controlar su asma (492).

151. Se recomienda que los médicos le asignen citas de seguimiento y control a sus pacientes de manera continua según el control del asma y en estas citas de seguimiento se promueva la comunicación abierta con el paciente y la familia.	D
152. La educación para el automanejo del asma debe involucrar al niño, a sus familiares cercanos o cuidadores y a todos los miembros del equipo de salud.	B

a. Visitas domiciliarias

De ser posible, en algún momento del tratamiento para el asma, durante las citas de seguimiento, puede hacerse una visita al domicilio del paciente para ajustar el plan de manejo, hacer recomendaciones de control ambiental y observar qué otras circunstancias o relaciones familiares pueden ser una barrera para el correcto funcionamiento

del plan de automanejo. Los estudios que evalúan este aspecto concluyen que la visita domiciliaria mejora el control del asma (495).

b. Buenas prácticas

Cada consulta de asma es una oportunidad para revisar, reforzar y ampliar los conocimientos y habilidades. Esto es cierto si el paciente es atendido en atención primaria, más que en consultas a urgencias. Es importante reconocer que la educación es un proceso y no un solo evento.

El ingreso al hospital representa una oportunidad para revisar la autogestión. La educación breve y ligada a los objetivos de los pacientes es más probable que sea aceptada por los pacientes.

Se sugiere desarrollar programas de educación en asma con grupos etarios homogéneos que permitan desarrollar actividades apropiadas para cada edad y capacidad cognitiva, aunque son necesarios estudios de intervenciones educativas para determinar las estrategias y resultados más concretos (519).

c. Educación médica continua para el equipo de salud en asma, divulgación y aplicación de las guías recomendadas de práctica clínica de asma

Algunos estudios muestran experiencias de capacitación de sus profesionales en las guías de asma, haciendo sesiones focalizadas, actualizando la información recibida por ellos anteriormente en reuniones semanales al final de la jornada de trabajo, con la participación de diferentes disciplinas de intervención al paciente, y se ha observado mejoría en la calidad de la atención y capacidad para brindar educación y orientación a sus pacientes (520, 521) (522). Los estudios observacionales respaldan el valor de invitar a los médicos a participar en los talleres (523, 524) (525).

d. Decisión clínica compatible

Relacionado con la anterior recomendación, diferentes estudios muestran cómo tomar decisiones clínicas, conductas de manejo del paciente, procedimientos y enfoques de los tratamientos para controlar el asma que son más eficaces cuando se desarrollan con base en las guías clínicas validadas, que responden a la revisión de la literatura y que están basadas en la información médica (518). Se concluye que puede ser más probable que las intervenciones educativas basadas en consensos nacionales o guías de manejo, logren mejores resultados para grandes poblaciones de pacientes que tienen asma (526).

e. Objetivos por desarrollar con los cuidadores o familiares del paciente con asma

Se debe:

- desarrollar una asociación activa con el paciente y su familia,
- establecer una comunicación abierta entre ellos,
- identificar y abordar las preocupaciones del paciente y de la familia sobre el asma y su tratamiento,
- identificar preferencias de tratamiento y las barreras para su implementación y
- planear los objetivos del tratamiento, junto con el paciente y su familia.

f. Recomendaciones generales

- Use preguntas abiertas, tales como “¿Qué le preocupa de su asma?” y “¿Qué le preocupa del asma de su hijo?”, pueden animar a los pacientes y a sus familias a hablar sobre sus percepciones, creencias personales o preocupaciones generadas alrededor del asma ya que de no hacerlo, los pacientes pueden ser aprensivos en la discusión o pueden pensar que su situación no es de interés para el médico y perder interés en el seguimiento y cumplimiento del tratamiento.

La mayoría de problemas a este respecto se originan en la falta de cumplimiento personal y en creencias o preocupaciones sobre el asma que no se han discutido con el médico (527). Hasta que estos temores y preocupaciones no se hayan identificado y tratado, los pacientes no serán capaces de seguir las recomendaciones del médico (528).

- Hable específicamente con los padres de los pacientes acerca de si tienen preocupaciones sobre los medicamentos (por ejemplo, la seguridad, impacto, conveniencia y costo) (529).
- Evalúe las percepciones del paciente y de la familia sobre el nivel de gravedad de la enfermedad y cómo controlarla. La creencia de que el asma no es realmente grave se ha demostrado que afecta adversamente el cumplimiento del tratamiento (527). Haga preguntas tales como “¿Cuánto riesgo cree usted que se encuentra en su asma?” (529).
- Fomente la participación de la familia en el cuidado y el tratamiento del asma. Evalúe las posibilidades del paciente y la capacidad de apoyo de su entorno social y de su familia. Pregunte: “¿A quién de su familia o de sus amigos puede acudir para pedir ayuda si el estado de su asma empeora? Asesore a los pacientes para identificar los “socios o aliados” frente a una crisis de asma entre sus familiares o amigos, que estén dispuestos a recibir educación y apoyo (530).
- Evalúe los niveles de estrés, la ruptura familiar, la ansiedad y la depresión asociada con el asma y su manejo. Aunque estos aspectos no causan asma, dificultan la gestión para lograr el control de la enfermedad. Utilice herramientas para evaluar formalmente estas

condiciones (U.S. Preventive Services Task Force, USPSTF, de 2004, por ejemplo) y, en su caso, remita al paciente a un psicólogo o, también, puede ser útil un grupo local de apoyo (531).

- Evalúe la capacidad de cumplimiento al plan escrito de automanejo del asma. La observancia de estos planes aumenta cuando el plan se ha construido y ajustado a la rutina diaria de la familia (532).
- Se recomienda contar con apoyo psicológico, especialmente si el niño tiene baja autoestima, buscando promover la adaptación psicológica de los niños que padecen enfermedades crónicas, tales como el asma (533).
- Visite el hogar del niño para evaluar condiciones generales relacionadas con factores desencadenantes de síntomas o presencia de alérgenos y para hacer las recomendaciones pertinentes a los cuidadores (534), (535).
- Revise todos los materiales impresos y las instrucciones verbales dadas a los pacientes y a sus familiares ya que a menudo se redactan en un nivel demasiado complejo para los pacientes que tienen un bajo nivel de alfabetización, lo cual dificulta su adecuada comprensión (536). Por lo tanto, es importante que la literatura de educación de salud cumpla con los estándares de legibilidad –de 5º grado o menos– recomendado por los expertos en educación de la salud (536, 537).
- Haga una revisión de las creencias subyacentes en la familia sobre el asma, ya que las creencias incorrectas pueden constituir un importante obstáculo para el cumplimiento del tratamiento y resultar en prácticas inadecuadas de autocuidado, lo que puede contribuir al deficiente control del asma (538).
- Tenga en cuenta las consideraciones culturales y étnicas que pueden afectar la comprensión del paciente y la observancia de los esquemas médicos (539). El equipo de salud debe ser sensible a ello y tratar de encontrar las formas de incorporar prácticas beneficiosas para el paciente y enseñárselas correctamente a su familia (540-542).
- Cuando se trabaja con minorías étnicas, debe hacerse todo esfuerzo posible para que los mensajes educativos estén en la lengua materna del paciente y se entiendan completamente. La investigación sugiere que la falta de concordancia entre el lenguaje médico y el del paciente afecta el cumplimiento del tratamiento y el uso adecuado de los servicios de salud (543-547).

153. Se recomienda la educación en asma para lograr que los pacientes desarrollen habilidades necesarias para controlar el asma y lograr el automanejo de la enfermedad.	A
--	---

154.	Se recomienda que las intervenciones en educación del asma se adapten, en lo posible, a los conocimientos y creencias subyacentes sobre la enfermedad del individuo.	D
155.	Se recomienda que la educación se realice con estrategias basadas en la repetición y el refuerzo, y que comience en el momento del diagnóstico y continúe con el tratamiento y seguimiento.	B
156.	Se recomienda introducir los mensajes educativos clave y negociar las acciones con los pacientes para llegar a acuerdos sobre los objetivos del tratamiento, medicamentos, cuidados y resultados posibles de obtener para alcanzar el control del asma.	D
157.	Se recomienda que la educación para el automanejo del asma involucre al niño, a sus familiares cercanos o cuidadores y a todos los miembros del equipo de salud.	B

158. ANALISIS DE COSTO-UTILIDAD DE LOS ESTEROIDES INHALADOS DISPONIBLES EN COLOMBIA

El asma tiene un considerable impacto económico en los pacientes, los sistemas de salud y la sociedad en general, en especial cuando no se logra controlar adecuadamente. La elección entre los distintos esteroides inhalados, medicamentos considerados como el tratamiento de control de primera elección para el tratamiento del asma, puede tener un alto impacto en los costos derivados de la enfermedad, por lo que quienes toman las decisiones no sólo necesitan seleccionar el esteroide que tenga la mayor efectividad clínica, sino que también necesitan considerar sus consecuencias económicas.

Objetivo

Estimar las razones de incrementos de costo-utilidad de tres esteroides inhalados utilizados para el tratamiento de pacientes pediátricos asmáticos comparados con la beclometasona, que es el único esteroide inhalado incluido en el Plan Obligatorio de Salud de Colombia.

Diseño

Modelo económico sanitario de costo-utilidad de tipo modelo de Markov.

Materiales y métodos

Los datos de efectividad se obtuvieron de una revisión sistemática de la literatura. Los datos de costos se obtuvieron de las tarifas de atención y de adquisición de medicamentos para las Empresas Promotoras de Salud (EPS). Los participantes fueron los miembros de una cohorte simulada de 1.000 pacientes menores de 18 años con asma persistente tratados durante 12 meses. La perspectiva utilizada fue la del asegurador. El desenlace principal fueron los años de vida ajustados por calidad (AVAC). Se verificó la solidez del modelo mediante el análisis probabilístico de sensibilidad.

Resultados

Mientras que la beclometasona era la menos costosa (costo promedio por paciente durante los 12 meses, Col\$ 314.036), la fluticasona era la más efectiva (0,9325 años de vida ajustados por calidad, en promedio, por paciente durante los 12 meses). La ciclesonida y la budesonida estaban dominadas por la fluticasona, pues eran más costosas y menos efectivas que esta última. Al comparar la

fluticasona con la beclometasona, se calculó una razón promedio de incrementos de costo-utilidad de Col\$ 58'672.561 por AVAC adicional.

Conclusiones

Si la máxima voluntad de pago de quienes toman las decisiones es mayor de Col\$ 62'500.000 anuales por paciente por AVAC adicional, la fluticasona sería la estrategia terapéutica más costo-efectiva y, en caso contrario, la beclometasona sería la estrategia más costo-efectiva.

159. BIBLIOGRAFÍA

1. Torres-Duque C, Duenas E, Caballero A. Neumología. Fundamentos de medicina. 6 ed. Medellin, Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2007.
2. Akinbami LJ, Moorman JE, Garbe PL, Sondik EJ. Status of childhood asthma in the United States, 1980-2007. *Pediatrics*. 2009;123 Suppl 3:S131-45.
3. Garcia E, Aristizabal G, Vasquez C, al e. Prevalence of and factors associated with current asthma symptoms in school children aged 6-7 and 13-14 year old in Bogota, Colombia. 19 ed2008.
4. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R, Program GIfAG. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004;59(5):469-78.
5. Busse J, Mills E, Dennis R, Welch V, Tugwell P. *Clinical Epidemiology. Oxford Textbook of Public Health*. 5 ed. Oxford: Oxford University Press; 2009.
6. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368(9537):733-43.
7. Dennis R, Caraballo L, García E, Caballero A, Aristizabal G, Córdoba H, et al. Asthma and other allergic conditions in Colombia: a study in 6 cities. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;93(6):568-74.
8. Dennis R, Caraballo L, Garcia E, Rojas MX, Rondon MA, Perez A, et al. Prevalence of asthma and other allergic conditions in Colombia 2009-2010: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med*. 2012;12(1):17. Epub 2012/05/04.
9. Mallol J, Solé D, Baeza-Bacab M, Aguirre-Camposano V, Soto-Quiros M, Baena-Cagnani C, et al. Regional variation in asthma symptom prevalence in Latin American children. *J Asthma*. 2010;47(6):644-50.
10. Rodriguez J, Ruiz F, Penaloza E, al. e. Encuesta nacional de salud 2007. Bogotá2009.
11. Acevedo N, Erler A, Briza P, Puccio F, Ferreira F, Caraballo L. Allergenicity of *Ascaris lumbricoides* tropomyosin and IgE sensitization among asthmatic patients in a tropical environment. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;154(3):195-206.
12. Acevedo N, Sánchez J, Erler A, Mercado D, Briza P, Kennedy M, et al. IgE cross-reactivity between *Ascaris* and domestic mite allergens: the role of tropomyosin and the nematode polyprotein ABA-1. *Allergy*. 2009;64(11):1635-43.
13. Cooper PJ, Chico ME, Rodrigues LC, Strachan DP, Anderson HR, Rodriguez EA, et al. Risk factors for atopy among school children in a rural area of Latin America. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(6):845-52.

14. Cooper PJ, Rodrigues LC, Cruz AA, Barreto ML. Asthma in Latin America: a public health challenge and research opportunity. *Allergy*. 2009;64(1):5-17.
15. Neffen H, Baena-Cagnani CE, Malka S, Solé D, Sepúlveda R, Caraballo L, et al. Asthma mortality in Latin America. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1997;7(4):249-53.
16. McCarthy M. Researchers call for more research into asthma in Latin America. *Lancet*. 2003;361(9371):1797.
17. Caminal J, Starfield B, Sánchez E, Casanova C, Morales M. The role of primary care in preventing ambulatory care sensitive conditions. *Eur J Public Health*. 2004;14(3):246-51.
18. Vergara C, Caraballo L, Mercado D, Jimenez S, Rojas W, Rafaels N, et al. African ancestry is associated with risk of asthma and high total serum IgE in a population from the Caribbean Coast of Colombia. *Hum Genet*. 2009;125(5-6):565-79.
19. Rodriguez C, Sossa M, Goss C. Factors associated with severe disease in a population of asthmatic children in Bogotá, Colombia. *Journal of Asthma*. 2008(45):141-47.
20. Neffen H, Fritscher C, Schacht FC, Levy G, Chiarella P, Soriano JB, et al. Asthma control in Latin America: the Asthma Insights and Reality in Latin America (AIRLA) survey. *Rev Panam Salud Publica*. 2005;17(3):191-7.
21. Myers TR. Guidelines for asthma management: a review and comparison of 5 current guidelines. *Respir Care*. 2008;53(6):751-67; discussion 67-9.
22. Pedersen SE, Hurd SS, Lemanske RF, Becker A, Zar HJ, Sly PD, et al. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(1):1-17.
23. Castro-Rodríguez 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.
24. Ly NP, Gold DR, Weiss ST, Celedón JC. Recurrent wheeze in early childhood and asthma among children at risk for atopy. *Pediatrics*. 2006;117(6):e1132-8.
25. Galant SP, Crawford LJ, Morphey T, Jones CA, Bassin S. Predictive value of a cross-cultural asthma case-detection tool in an elementary school population. *Pediatrics*. 2004;114(3):e307-16.
26. Gerald LB, Grad R, Turner-Henson A, Hains C, Tang S, Feinstein R, et al. Validation of a multistage asthma case-detection procedure for elementary school children. *Pediatrics*. 2004;114(4):e459-68.
27. Jones CA, Morphey T, Clement LT, Kimia T, Dyer M, Li M, et al. A school-based case identification process for identifying inner city children with asthma: the Breathmobile program. *Chest*. 2004;125(3):924-34.
28. 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.

29. Schönberger H, van Schayck O, Muris J, Bor H, van den Hoogen H, Knottnerus A, et al. Towards improving the accuracy of diagnosing asthma in early childhood. *Eur J Gen Pract.* 2004;10(4):138-45, 51.
30. Cane RS, Ranganathan SC, McKenzie SA. What do parents of wheezy children understand by "wheeze"? *Arch Dis Child.* 2000;82(4):327-32.
31. 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.
32. Jenkins MA, Hopper JL, Bowes G, Carlin JB, Flander LB, Giles GG. Factors in childhood as predictors of asthma in adult life. *BMJ.* 1994;309(6947):90-3.
33. 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. Epub 2000/10/13.
34. Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, Stevens M, Arshad SH, Hide DW. The prevalence of and risk factors for atopy in early childhood: a whole population birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;101(5):587-93.
35. Aberg N, Engström I. Natural history of allergic diseases in children. *Acta Paediatr Scand.* 1990;79(2):206-11.
36. Toelle BG, Xuan W, Peat JK, Marks GB. Childhood factors that predict asthma in young adulthood. *Eur Respir J.* 2004;23(1):66-70.
37. Sporik R, Holgate ST, Cogswell JJ. Natural history of asthma in childhood--a birth cohort study. *Arch Dis Child.* 1991;66(9):1050-3.
38. Dodge R, Martinez FD, Cline MG, Lebowitz MD, Burrows B. Early childhood respiratory symptoms and the subsequent diagnosis of asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;98(1):48-54.
39. Clough JB, Keeping KA, Edwards LC, Freeman WM, Warner JA, Warner JO. Can we predict which wheezy infants will continue to wheeze? *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(5 Pt 1):1473-80.
40. Kotaniemi-Syrjänen A, Reijonen TM, Romppanen J, Korhonen K, Savolainen K, Korppi M. Allergen-specific immunoglobulin E antibodies in wheezing infants: the risk for asthma in later childhood. *Pediatrics.* 2003;111(3):e255-61.
41. Sears MR, Herbison GP, Holdaway MD, Hewitt CJ, Flannery EM, Silva PA. The relative risks of sensitivity to grass pollen, house dust mite and cat dander in the development of childhood asthma. *Clin Exp Allergy.* 1989;19(4):419-24.
42. Rusconi F, Galassi C, Corbo GM, Forastiere F, Biggeri A, Ciccone G, et al. Risk factors for early, persistent, and late-onset wheezing in young children. SIDRIA Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(5 Pt 1):1617-22.
43. Rodriguez-Martinez CE, Sossa-Briceno MP, Castro-Rodriguez 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. Epub 2011/06/01.

44. Yu IT, Wong TW, Li W. Using child reported respiratory symptoms to diagnose asthma in the community. *Arch Dis Child*. 2004;89(6):544-8.
45. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26(5):948-68.
46. Saglani S, Nicholson AG, Scallan M, Balfour-Lynn I, Rosenthal M, Payne DN, et al. Investigation of young children with severe recurrent wheeze: any clinical benefit? *Eur Respir J*. 2006;27(1):29-35.
47. Marchant JM, Masters IB, Taylor SM, Cox NC, Seymour GJ, Chang AB. Evaluation and outcome of young children with chronic cough. *Chest*. 2006;129(5):1132-41.
48. Marchant JM, Masters IB, Taylor SM, Chang AB. Utility of signs and symptoms of chronic cough in predicting specific cause in children. *Thorax*. 2006;61(8):694-8.
49. Eid N, Yandell B, Howell L, Eddy M, Sheikh S. Can peak expiratory flow predict airflow obstruction in children with asthma? *Pediatrics*. 2000;105(2):354-8.
50. Brand PL, Duiverman EJ, Waalkens HJ, van Essen-Zandvliet EE, Kerrebijn KF. Peak flow variation in childhood asthma: correlation with symptoms, airways obstruction, and hyperresponsiveness during long-term treatment with inhaled corticosteroids. Dutch CNSLD Study Group. *Thorax*. 1999;54(2):103-7. Epub 1999/05/18.
51. Leone FT, Mauger EA, Peters SP, Chinchilli VM, Fish JE, Boushey HA, et al. The utility of peak flow, symptom scores, and beta-agonist use as outcome measures in asthma clinical research. *Chest*. 2001;119(4):1027-33.
52. Jain P, Kavuru MS, Emerman CL, Ahmad M. Utility of peak expiratory flow monitoring. *Chest*. 1998;114(3):861-76. Epub 1998/09/22.
53. Yoos HL, Kitzman H, McMullen A, Henderson C, Sidora K. Symptom monitoring in childhood asthma: a randomized clinical trial comparing peak expiratory flow rate with symptom monitoring. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;88(3):283-91.
54. Seo WH, Ahn SH, Park SH, Kim J, Ahn KM, Ko BJ, et al. The standard range of peak expiratory flow rates of Korean children. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2011;29(2):143-9. Epub 2011/10/11.
55. Grad R, McClure L, Zhang S, Mangan J, Gibson L, Gerald L. Peak flow measurements in children with asthma: what happens at school? *J Asthma*. 2009;46(6):535-40. Epub 2009/08/07.
56. Meltzer AA, Smolensky MH, D'Alonzo GE, Harrist RB, Scott PH. An assessment of peak expiratory flow as a surrogate measurement of FEV1 in stable asthmatic children. *Chest*. 1989;96(2):329-33. Epub 1989/08/01.
57. Enright PL, Sherrill DL, Lebowitz MD. Ambulatory monitoring of peak expiratory flow. Reproducibility and quality control. *Chest*. 1995;107(3):657-61.
58. Marotta A, Klinnert MD, Price MR, Larsen GL, Liu AH. Impulse oscillometry provides an effective measure of lung dysfunction in 4-year-old children at risk for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(2):317-22.

59. Bacharier LB, Strunk RC, Mauger D, White D, Lemanske RF, Sorkness CA. Classifying asthma severity in children: mismatch between symptoms, medication use, and lung function. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(4):426-32.
60. Brouwer AF, Roorda RJ, Brand PL. Home spirometry and asthma severity in children. *Eur Respir J*. 2006;28(6):1131-7.
61. Schneider WV, Bulloch B, Wilkinson M, Garcia-Filion P, Keahey L, Hostetler M. Utility of portable spirometry in a pediatric emergency department in children with acute exacerbation of asthma. *J Asthma*. 2011;48(3):248-52. Epub 2011/02/22.
62. Liem JJ, Kozyrskyj AL, Cockcroft DW, Becker AB. Diagnosing asthma in children: what is the role for methacholine bronchoprovocation testing? *Pediatr Pulmonol*. 2008;43(5):481-9.
63. Joseph-Bowen J, de Klerk NH, Firth MJ, Kendall GE, Holt PG, Sly PD. Lung function, bronchial responsiveness, and asthma in a community cohort of 6-year-old children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(7):850-4. Epub 2004/01/27.
64. Remes ST, Pekkanen J, Remes K, Salonen RO, Korppi M. In search of childhood asthma: questionnaire, tests of bronchial hyperresponsiveness, and clinical evaluation. *Thorax*. 2002;57(2):120-6.
65. Joos GF, O'Connor B, Anderson SD, Chung F, Cockcroft DW, Dahlen B, et al. Indirect airway challenges. *Eur Respir J*. 2003;21(6):1050-68. Epub 2003/06/12.
66. Anderton RC, Cuff MT, Frith PA, Cockcroft DW, Morse JL, Jones NL, et al. Bronchial responsiveness to inhaled histamine and exercise. *J Allergy Clin Immunol*. 1979;63(5):315-20.
67. Abu-Hasan M, Tannous B, Weinberger M. Exercise-induced dyspnea in children and adolescents: if not asthma then what? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;94(3):366-71.
68. Verini M, Peroni DG, Rossi N, Nicodemo A, De Stradis R, Spagnolo C, et al. Functional assessment of allergic asthmatic children while asymptomatic. *Allergy Asthma Proc*. 2006;27(4):359-64.
69. Arets HG, Brackel HJ, van der Ent CK. Applicability of interrupter resistance measurements using the MicroRint in daily practice. *Respir Med*. 2003;97(4):366-74.
70. Olaguíbel JM, Alvarez-Puebla MJ, Anda M, Gómez B, García BE, Tabar AI, et al. Comparative analysis of the bronchodilator response measured by impulse oscillometry (IOS), spirometry and body plethysmography in asthmatic children. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2005;15(2):102-6.
71. Larsen GL, Morgan W, Heldt GP, Mauger DT, Boehmer SJ, Chinchilli VM, et al. Impulse oscillometry versus spirometry in a long-term study of controller therapy for pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(4):861-7 e1. Epub 2008/12/17.
72. Hederos CA, Janson S, Andersson H, Hedlin G. Chest X-ray investigation in newly discovered asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15(2):163-5.

73. Chatkin JM, Ansarin K, Silkoff PE, McClean P, Gutierrez C, Zamel N, et al. Exhaled nitric oxide as a noninvasive assessment of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(6):1810-3.
74. Brightling CE, Pavord ID. Eosinophilic bronchitis: an important cause of prolonged cough. *Ann Med*. 2000;32(7):446-51.
75. Carney IK, Gibson PG, Murree-Allen K, Saltos N, Olson LG, Hensley MJ. A systematic evaluation of mechanisms in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(1):211-6.
76. Brightling CE, Monteiro W, Ward R, Parker D, Morgan MD, Wardlaw AJ, et al. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2000;356(9240):1480-5.
77. Society AT, Society ER. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(8):912-30.
78. Lex C, Payne DN, Zacharasiewicz A, Li AM, Wilson NM, Hansel TT, et al. Sputum induction in children with difficult asthma: safety, feasibility, and inflammatory cell pattern. *Pediatr Pulmonol*. 2005;39(4):318-24.
79. Covar RA, Spahn JD, Martin RJ, Silkoff PE, Sundstrom DA, Murphy J, et al. Safety and application of induced sputum analysis in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(3):575-82.
80. Ryttilä P, Pelkonen AS, Metso T, Nikander K, Haahtela T, Turpeinen M. Induced sputum in children with newly diagnosed mild asthma: the effect of 6 months of treatment with budesonide or disodium cromoglycate. *Allergy*. 2004;59(8):839-44.
81. Brussee JE, Smit HA, Kerkhof M, Koopman LP, Wijga AH, Postma DS, et al. Exhaled nitric oxide in 4-year-old children: relationship with asthma and atopy. *Eur Respir J*. 2005;25(3):455-61. Epub 2005/03/02.
82. Barreto M, Villa MP, Monti F, Bohmerova Z, Martella S, Montesano M, et al. Additive effect of eosinophilia and atopy on exhaled nitric oxide levels in children with or without a history of respiratory symptoms. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16(1):52-8. Epub 2005/02/08.
83. Malmberg LP, Petäys T, Haahtela T, Laatikainen T, Jousilahti P, Vartiainen E, et al. Exhaled nitric oxide in healthy nonatopic school-age children: determinants and height-adjusted reference values. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41(7):635-42.
84. Prasad A, Langford B, Stradling JR, Ho LP. Exhaled nitric oxide as a screening tool for asthma in school children. *Respir Med*. 2006;100(1):167-73.
85. Pijnenburg MW, Floor SE, Hop WC, De Jongste JC. Daily ambulatory exhaled nitric oxide measurements in asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006;17(3):189-93.
86. Cox L, Williams B, Sicherer S, Oppenheimer J, Sher L, Hamilton R, et al. Pearls and pitfalls of allergy diagnostic testing: report from the American College of

- Allergy, Asthma and Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Specific IgE Test Task Force. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;101(6):580-92.
87. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy*. 2012;67(1):18-24.
88. Weinmayr G, Genuneit J, Nagel G, Björkstén B, van Hage M, Priftanji A, et al. International variations in associations of allergic markers and diseases in children: ISAAC Phase Two. *Allergy*. 2010;65(6):766-75.
89. Chu HW, Martin RJ. Are eosinophils still important in asthma? *Clin Exp Allergy*. 2001;31(4):525-8. Epub 2001/05/22.
90. Williams TJ. The eosinophil enigma. *J Clin Invest*. 2004;113(4):507-9.
91. Huss K, Adkinson NF, Eggleston PA, Dawson C, Van Natta ML, Hamilton RG. House dust mite and cockroach exposure are strong risk factors for positive allergy skin test responses in the Childhood Asthma Management Program. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(1):48-54.
92. Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TA, Cogswell JJ. Exposure to house-dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood. A prospective study. *N Engl J Med*. 1990;323(8):502-7.
93. Sporik R, Ingram JM, Price W, Sussman JH, Honsinger RW, Platts-Mills TA. Association of asthma with serum IgE and skin test reactivity to allergens among children living at high altitude. Tickling the dragon's breath. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(5):1388-92.
94. Wahn U, Lau S, Bergmann R, Kulig M, Forster J, Bergmann K, et al. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99(6 Pt 1):763-9.
95. Malo JL, Lemièrre C, Gautrin D, Labrecque M. Occupational asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2004;10(1):57-61.
96. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking .5. Parental smoking and allergic sensitisation in children. *Thorax*. 1998;53(2):117-23. Epub 1998/06/13.
97. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 6. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. *Thorax*. 1998;53(3):204-12.
98. Smith AD, Cowan JO, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, Jackson P, et al. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(4):473-8.
99. Wensley D, Silverman M. Peak flow monitoring for guided self-management in childhood asthma: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(6):606-12.

100. McCoy K, Shade DM, Irvin CG, Mastronarde JG, Hanania NA, Castro M, et al. Predicting episodes of poor asthma control in treated patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(6):1226-33.
101. Nuijsink M, Hop WC, Sterk PJ, Duiverman EJ, de Jongste JC. Long-term asthma treatment guided by airway hyperresponsiveness in children: a randomised controlled trial. *Eur Respir J*. 2007;30(3):457-66.
102. 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.
103. Szeffler 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.
104. Peroni DG, Piacentini GL, Bodini A, Boner AL. Childhood Asthma Control Test in asthmatic children with dysfunctional breathing. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(1):266-7; author reply 7. Epub 2007/10/09.
105. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J*. 1999;14(4):902-7.
106. Murphy KR, Zeiger RS, Kosinski M, Chipps B, Mellon M, Schatz M, et al. Test for respiratory and asthma control in kids (TRACK): a caregiver-completed questionnaire for preschool-aged children. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(4):833-9.e9.
107. Juniper EF, Guyatt GH, Feeny DH, Ferrie PJ, Griffith LE, Townsend M. Measuring quality of life in children with asthma. *Qual Life Res*. 1996;5(1):35-46.
108. Juniper EF, Guyatt GH, Feeny DH, Ferrie PJ, Griffith LE, Townsend M. Measuring quality of life in the parents of children with asthma. *Qual Life Res*. 1996;5(1):27-34.
109. Corver K, Kerkhof M, Brussee JE, Brunekreef B, van Strien RT, Vos AP, et al. House dust mite allergen reduction and allergy at 4 yr: follow up of the PIAMA-study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006;17(5):329-36.
110. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Bergmann R, von Mutius E, et al. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. Multicentre Allergy Study Group. *Lancet*. 2000;356(9239):1392-7.
111. Arshad SH, Bateman B, Matthews SM. Primary prevention of asthma and atopy during childhood by allergen avoidance in infancy: a randomised controlled study. *Thorax*. 2003;58(6):489-93.
112. Cullinan P, MacNeill SJ, Harris JM, Moffat S, White C, Mills P, et al. Early allergen exposure, skin prick responses, and atopic wheeze at age 5 in English children: a cohort study. *Thorax*. 2004;59(10):855-61.

113. Chan-Yeung M, Ferguson A, Watson W, Dimich-Ward H, Rousseau R, Lilley M, et al. The Canadian Childhood Asthma Primary Prevention Study: outcomes at 7 years of age. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(1):49-55.
114. Horak F, Matthews S, Ihorst G, Arshad SH, Frischer T, Kuehr J, et al. Effect of mite-impermeable mattress encasings and an educational package on the development of allergies in a multinational randomized, controlled birth-cohort study -- 24 months results of the Study of Prevention of Allergy in Children in Europe. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(8):1220-5.
115. Custovic A, Simpson BM, Simpson A, Kissen P, Woodcock A, Group NMAaAS. Effect of environmental manipulation in pregnancy and early life on respiratory symptoms and atopy during first year of life: a randomised trial. *Lancet*. 2001;358(9277):188-93.
116. Woodcock A, Lowe LA, Murray CS, Simpson BM, Pipis SD, Kissen P, et al. Early life environmental control: effect on symptoms, sensitization, and lung function at age 3 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(4):433-9.
117. Hesselmar B, Aberg N, Aberg B, Eriksson B, Björkstén B. Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development? *Clin Exp Allergy*. 1999;29(5):611-7.
118. Remes ST, Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Dog exposure in infancy decreases the subsequent risk of frequent wheeze but not of atopy. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(4):509-15.
119. Muraro A, Dreborg S, Halken S, Høst A, Niggemann B, Aalberse R, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part I: immunologic background and criteria for hypoallergenicity. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15(2):103-11.
120. Muraro A, Dreborg S, Halken S, Høst A, Niggemann B, Aalberse R, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part III: Critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies and final recommendations. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15(4):291-307.
121. Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD000133.
122. Vance GH, Grimshaw KE, Briggs R, Lewis SA, Mullee MA, Thornton CA, et al. Serum ovalbumin-specific immunoglobulin G responses during pregnancy reflect maternal intake of dietary egg and relate to the development of allergy in early infancy. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(12):1855-61.
123. Brussee JE, Smit HA, van Strien RT, Corver K, Kerkhof M, Wijga AH, et al. Allergen exposure in infancy and the development of sensitization, wheeze, and asthma at 4 years. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(5):946-52.
124. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, et al. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *Lancet*. 2002;360(9337):901-7.

125. Osborn DA, Sinn J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(4):CD003664.
126. S T, S W, HA S, PG B, G D, AJ F, et al. Nutrition and allergic disease. *Clin Exp Allergy Reviews*. 2006;6(5):177-88.
127. Zutavern A, von Mutius E, Harris J, Mills P, Moffatt S, White C, et al. The introduction of solids in relation to asthma and eczema. *Arch Dis Child*. 2004;89(4):303-8.
128. Dunstan JA, Mori TA, Barden A, Beilin LJ, Taylor AL, Holt PG, et al. Fish oil supplementation in pregnancy modifies neonatal allergen-specific immune responses and clinical outcomes in infants at high risk of atopy: a randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(6):1178-84.
129. Mahrshahi S, Peat JK, Webb K, Oddy W, Marks GB, Mellis CM, et al. Effect of omega-3 fatty acid concentrations in plasma on symptoms of asthma at 18 months of age. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15(6):517-22.
130. Shaheen SO, Newson RB, Henderson AJ, Emmett PM, Sherriff A, Cooke M, et al. Umbilical cord trace elements and minerals and risk of early childhood wheezing and eczema. *Eur Respir J*. 2004;24(2):292-7.
131. Devereux G, Turner SW, Craig LC, McNeill G, Martindale S, Harbour PJ, et al. Low maternal vitamin E intake during pregnancy is associated with asthma in 5-year-old children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(5):499-507.
132. Tricon S, Willers S, Smith HA, Burney PG, Devereux G, Frew AJ, et al. Nutrition and allergic disease. *Clin Exp Allergy Reviews*. 2006;6(5):177-88.
133. Holt PG, Sly PD, Björkstén B. Atopic versus infectious diseases in childhood: a question of balance? *Pediatr Allergy Immunol*. 1997;8(2):53-8.
134. Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis". *Thorax*. 2000;55 Suppl 1:S2-10.
135. Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2001;357(9262):1076-9.
136. Moro G, Arslanoglu S, Stahl B, Jelinek J, Wahn U, Boehm G. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Arch Dis Child*. 2006;91(10):814-9.
137. Peat JK, Salome CM, Woolcock AJ. Longitudinal changes in atopy during a 4-year period: relation to bronchial hyperresponsiveness and respiratory symptoms in a population sample of Australian schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;85(1 Pt 1):65-74. Epub 1990/01/01.
138. Platts-Mills TA, Thomas WR, Aalberse RC, Vervloet D, Champman MD. Dust mite allergens and asthma: report of a second international workshop. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;89(5):1046-60.
139. Peroni DG, Boner AL, Vallone G, Antolini I, Warner JO. Effective allergen avoidance at high altitude reduces allergen-induced bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(6):1442-6.

140. Gøtzsche PC, Johansen HK, Schmidt LM, Burr ML. House dust mite control measures for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(4):CD001187.
141. Terreehorst I, Duivenvoorden HJ, Tempels-Pavlica Z, Oosting AJ, de Monchy JG, Bruijnzeel-Koomen CA, et al. The effect of encasings on quality of life in adult house dust mite allergic patients with rhinitis, asthma and/or atopic dermatitis. *Allergy*. 2005;60(7):888-93.
142. Woodcock A, Forster L, Matthews E, Martin J, Letley L, Vickers M, et al. Control of exposure to mite allergen and allergen-impermeable bed covers for adults with asthma. *N Engl J Med*. 2003;349(3):225-36.
143. Halken S, Høst A, Niklassen U, Hansen LG, Nielsen F, Pedersen S, et al. Effect of mattress and pillow encasings on children with asthma and house dust mite allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(1):169-76.
144. van den Bemt L, van Knapen L, de Vries MP, Jansen M, Cloosterman S, van Schayck CP. Clinical effectiveness of a mite allergen-impermeable bed-covering system in asthmatic mite-sensitive patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(4):858-62.
145. Wood RA, Chapman MD, Adkinson NF, Eggleston PA. The effect of cat removal on allergen content in household-dust samples. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;83(4):730-4.
146. Wood RA, Johnson EF, Van Natta ML, Chen PH, Eggleston PA. A placebo-controlled trial of a HEPA air cleaner in the treatment of cat allergy. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(1):115-20.
147. Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S, Woodfolk J, Sporik R. Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet*. 2001;357(9258):752-6.
148. Francis H, Fletcher G, Anthony C, Pickering C, Oldham L, Hadley E, et al. Clinical effects of air filters in homes of asthmatic adults sensitized and exposed to pet allergens. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(1):101-5.
149. Popplewell EJ, Innes VA, Lloyd-Hughes S, Jenkins EL, Khdir K, Bryant TN, et al. The effect of high-efficiency and standard vacuum-cleaners on mite, cat and dog allergen levels and clinical progress. *Pediatr Allergy Immunol*. 2000;11(3):142-8.
150. Carter MC, Perzanowski MS, Raymond A, Platts-Mills TA. Home intervention in the treatment of asthma among inner-city children. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(5):732-7.
151. Berry MA, Shaw DE, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ, Pavord ID. The use of exhaled nitric oxide concentration to identify eosinophilic airway inflammation: an observational study in adults with asthma. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(9):1175-9.
152. Singh M, Bara A, Gibson P. Humidity control for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002(2):CD003563.
153. Dolen WK. Skin testing and immunoassays for allergen-specific IgE. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2001;21(2-3):229-39.

154. Yunginger JW, Ahlstedt S, Eggleston PA, Homburger HA, Nelson HS, Ownby DR, et al. Quantitative IgE antibody assays in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(6 Pt 1):1077-84.
155. Squillace SP, Sporik RB, Rakes G, Couture N, Lawrence A, Merriam S, et al. Sensitization to dust mites as a dominant risk factor for asthma among adolescents living in central Virginia. Multiple regression analysis of a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(6):1760-4.
156. Taylor WR, Newacheck PW. Impact of childhood asthma on health. *Pediatrics*. 1992;90(5):657-62.
157. Arbes SJ, Cohn RD, Yin M, Muilenberg ML, Burge HA, Friedman W, et al. House dust mite allergen in US beds: results from the First National Survey of Lead and Allergens in Housing. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(2):408-14.
158. Nelson HS, Fernandez-Caldas E. Prevalence of house dust mites in the Rocky Mountain states. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1995;75(4):337-9.
159. Ingram JM, Sporik R, Rose G, Honsinger R, Chapman MD, Platts-Mills TA. Quantitative assessment of exposure to dog (Can f 1) and cat (Fel d 1) allergens: relation to sensitization and asthma among children living in Los Alamos, New Mexico. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96(4):449-56.
160. Arlian LG, Vyszynski-Moher DL, Morgan MS. Mite and mite allergen removal during machine washing of laundry. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(6):1269-73.
161. McDonald LG, Tovey E. The role of water temperature and laundry procedures in reducing house dust mite populations and allergen content of bedding. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;90(4 Pt 1):599-608.
162. Htut T, Higenbottam TW, Gill GW, Darwin R, Anderson PB, Syed N. Eradication of house dust mite from homes of atopic asthmatic subjects: a double-blind trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(1):55-60.
163. Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS, O'Connor GT, Kattan M, Evans R, et al. Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. *N Engl J Med*. 2004;351(11):1068-80.
164. Peroni DG, Piacentini GL, Costella S, Pietrobelli A, Bodini A, Loiacono A, et al. Mite avoidance can reduce air trapping and airway inflammation in allergic asthmatic children. *Clin Exp Allergy*. 2002;32(6):850-5.
165. Rijssenbeek-Nouwens LH, Oosting AJ, Bruijnzeel-Koomen CA, de Bruin-Weller MS. Anti-allergic mattress covers in asthma: to do or not to do? *Clin Exp Allergy*. 2003;33(12):1613-7.
166. van der Heide S, Kauffman HF, Dubois AE, de Monchy JG. Allergen reduction measures in houses of allergic asthmatic patients: effects of air-cleaners and allergen-impermeable mattress covers. *Eur Respir J*. 1997;10(6):1217-23.
167. Platts-Mills TA, Vaughan JW, Carter MC, Woodfolk JA. The role of intervention in established allergy: avoidance of indoor allergens in the treatment of chronic allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(5):787-804.

168. Tsitoura S, Nestoridou K, Botis P, Karmaus W, Botezan C, Bojarskas J, et al. Randomized trial to prevent sensitization to mite allergens in toddlers and preschoolers by allergen reduction and education: one-year results. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156(10):1021-7.
169. Chandra RK. Five-year follow-up of high-risk infants with family history of allergy who were exclusively breast-fed or fed partial whey hydrolysate, soy, and conventional cow's milk formulas. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997;24(4):380-8.
170. Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. *J Pediatr.* 2001;139(2):261-6.
171. Oddy WH, Holt PG, Sly PD, Read AW, Landau LI, Stanley FJ, et al. Association between breast feeding and asthma in 6 year old children: findings of a prospective birth cohort study. *BMJ.* 1999;319(7213):815-9.
172. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med.* 2003;349(15):1414-22.
173. Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Martinez FD. Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax.* 2001;56(3):192-7.
174. Celedón JC, Litonjua AA, Ryan L, Platts-Mills T, Weiss ST, Gold DR. Exposure to cat allergen, maternal history of asthma, and wheezing in first 5 years of life. *Lancet.* 2002;360(9335):781-2.
175. Ownby DR, Johnson CC, Peterson EL. Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. *JAMA.* 2002;288(8):963-72.
176. Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(6):1109-17; quiz 18.
177. Rautava S, Kalliomäki M, Isolauri E. New therapeutic strategy for combating the increasing burden of allergic disease: Probiotics-A Nutrition, Allergy, Mucosal Immunology and Intestinal Microbiota (NAMI) Research Group report. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(1):31-7.
178. Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, Thomson LJ, McSharry CP, Thomson NC. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax.* 2002;57(3):226-30.
179. Ehrlich R, Jordaan E, Du Toit D, Potter P, Volmink J, Zwarenstein M, et al. Household smoking and bronchial hyperresponsiveness in children with asthma. *J Asthma.* 2001;38(3):239-51.
180. Gallefoss F, Bakke PS. Does smoking affect the outcome of patient education and self-management in asthmatics? *Patient Educ Couns.* 2003;49(1):91-7.
181. Mannino DM, Homa DM, Redd SC. Involuntary smoking and asthma severity in children: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Chest.* 2002;122(2):409-15.

182. Strachan DP, Butland BK, Anderson HR. Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort. *BMJ*. 1996;312(7040):1195-9. Epub 1996/05/11.
183. Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Arshad SH. Relationship between childhood atopy and wheeze: what mediates wheezing in atopic phenotypes? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97(1):84-91.
184. Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(4):780-91.
185. Creticos PS, Reed CE, Norman PS, Khoury J, Adkinson NF, Buncher CR, et al. Ragweed immunotherapy in adult asthma. *N Engl J Med*. 1996;334(8):501-6.
186. Horst M, Hejjaoui A, Horst V, Michel FB, Bousquet J. Double-blind, placebo-controlled rush immunotherapy with a standardized *Alternaria* extract. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;85(2):460-72.
187. Malling HJ, Dreborg S, Weeke B. Diagnosis and immunotherapy of mould allergy. V. Clinical efficacy and side effects of immunotherapy with *Cladosporium herbarum*. *Allergy*. 1986;41(7):507-19.
188. Olsen OT, Larsen KR, Jacobsen L, Svendsen UG. A 1-year, placebo-controlled, double-blind house-dust-mite immunotherapy study in asthmatic adults. *Allergy*. 1997;52(8):853-9.
189. Reid MJ, Lockey RF, Turkeltaub PC, Platts-Mills TA. Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985-1989. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;92(1 Pt 1):6-15.
190. Varney VA, Edwards J, Tabbah K, Brewster H, Mavroleon G, Frew AJ. Clinical efficacy of specific immunotherapy to cat dander: a double-blind placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy*. 1997;27(8):860-7.
191. Kuna P, Kaczmarek J, Kupczyk M. Efficacy and safety of immunotherapy for allergies to *Alternaria alternata* in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(2):502-8.e1-6.
192. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(4):CD001186.
193. Tabar AI, Arroabarren E, Echechipía S, García BE, Martin S, Alvarez-Puebla MJ. Three years of specific immunotherapy may be sufficient in house dust mite respiratory allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(1):57-63. .e1-3.
194. Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(6):1129-36. Epub 2004/06/23.
195. Guidelines to minimize the risk from systemic reactions caused by immunotherapy with allergenic extracts. AAAI Board of Directors. American Academy of Allergy and Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;93(4):811-2.
196. Frew AJ. Injection immunotherapy. British Society for Allergy and Clinical Immunology Working Party. *BMJ*. 1993;307(6909):919-23.
197. Guidelines for the use of allergen immunotherapy. Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology. *CMAJ*. 1995;152(9):1413-9.

198. Shaikh WA. Immunotherapy vs inhaled budesonide in bronchial asthma: an open, parallel, comparative trial. *Clin Exp Allergy*. 1997;27(11):1279-84.
199. Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med*. 1999;341(7):468-75.
200. Canonica GW, Passalacqua G. Noninjection routes for immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(3):437-48; quiz 49.
201. Di Rienzo V, Marcucci F, Puccinelli P, Parmiani S, Frati F, Sensi L, et al. Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(2):206-10.
202. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(5):969-75.
203. Khinchi MS, Poulsen LK, Carat F, André C, Hansen AB, Malling HJ. Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Allergy*. 2004;59(1):45-53.
204. Lima MT, Wilson D, Pitkin L, Roberts A, Nouri-Aria K, Jacobson M, et al. Grass pollen sublingual immunotherapy for seasonal rhinoconjunctivitis: a randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy*. 2002;32(4):507-14.
205. Calamita Z, Saconato H, Pelá AB, Atallah AN. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy*. 2006;61(10):1162-72.
206. Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, Baena-Cagnani CE, Orozco S, Pedroza A, et al. Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest*. 2008;133(3):599-609.
207. Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, Bouges S, Daurés JP, Bousquet J. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99(4):450-3.
208. Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy*. 2001;31(9):1392-7.
209. Purello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Merendino RA, Isola S, Puccinelli P, Parmiani S, et al. Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study. *Clin Exp Allergy*. 2001;31(8):1295-302. Epub 2001/09/01.
210. Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, Jacobsen L, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(2):251-6.

211. Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, et al. Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. *Allergy*. 2006;61(7):855-9.
212. (USDA) UDoHaHSDaUDoA. *Dietary Guidelines for Americans, 2005*. 6 ed. Washington, DC: U.S. Government Printing Office; 2005.
213. (USDA) UDoHaHSDaUDoA. *Dietary Guidelines for Americans, 2005*. 6 ed. Washington, DC: U.S. Government Printing Office; 2005.
214. Dunstan JA, Mori TA, Barden A, Beilin LJ, Taylor AL, Holt PG, et al. Maternal fish oil supplementation in pregnancy reduces interleukin-13 levels in cord blood of infants at high risk of atopy. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(4):442-8.
215. Currie GP, Lee DK, Anderson WJ. Vitamin E supplements in asthma. *Thorax*. 2005;60(2):171-2; author reply 2.
216. Guerra S, Wright AL, Morgan WJ, Sherrill DL, Holberg CJ, Martinez FD. Persistence of asthma symptoms during adolescence: role of obesity and age at the onset of puberty. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(1):78-85.
217. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Martinez FD. Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(6):1344-9.
218. Chinn S, Jarvis D, Burney P, Survey ECRH. Relation of bronchial responsiveness to body mass index in the ECRHS. *European Community Respiratory Health Survey*. *Thorax*. 2002;57(12):1028-33.
219. Ford ES. The epidemiology of obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(5):897-909; quiz 10.
220. Jarvis D, Chinn S, Potts J, Burney P, Survey ECRH. Association of body mass index with respiratory symptoms and atopy: results from the European Community Respiratory Health Survey. *Clin Exp Allergy*. 2002;32(6):831-7.
221. Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnström J, Grönlund EL, Ylikahri M, Mustajoki P. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. *BMJ*. 2000;320(7238):827-32.
222. Nicholson KG, Nguyen-Van-Tam JS, Ahmed AH, Wiselka MJ, Leese J, Ayres J, et al. Randomised placebo-controlled crossover trial on effect of inactivated influenza vaccine on pulmonary function in asthma. *Lancet*. 1998;351(9099):326-31.
223. Bueving HJ, Bernsen RM, de Jongste JC, van Suijlekom-Smit LW, Rimmelzwaan GF, Osterhaus AD, et al. Influenza vaccination in children with asthma: randomized double-blind placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(4):488-93.
224. Bueving HJ, van der Wouden JC, Raat H, Bernsen RM, de Jongste JC, van Suijlekom-Smit LW, et al. Influenza vaccination in asthmatic children: effects on quality of life and symptoms. *Eur Respir J*. 2004;24(6):925-31.
225. Hanania NA, Sockrider M, Castro M, Holbrook JT, Tonascia J, Wise R, et al. Immune response to influenza vaccination in children and adults with asthma: effect of corticosteroid therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(4):717-24.

226. Sheikh A, Alves B, Dhami S. Pneumococcal vaccine for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002(1):CD002165.
227. Smith NM, Bresee JS, Shay DK, Uyeki TM, Cox NJ, Strikas RA. Prevention and Control of Influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2006;55(RR-10):1-42. Epub 2006/07/29.
228. Linde K, Jonas WB, Melchart D, Willich S. The methodological quality of randomized controlled trials of homeopathy, herbal medicines and acupuncture. *Int J Epidemiol*. 2001;30(3):526-31.
229. McCarney RW, Linde K, Lasserson TJ. Homeopathy for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(1):CD000353. Epub 2004/02/20.
230. White A, Slade P, Hunt C, Hart A, Ernst E. Individualised homeopathy as an adjunct in the treatment of childhood asthma: a randomised placebo controlled trial. *Thorax*. 2003;58(4):317-21.
231. Thompson EA, Shaw A, Nichol J, Hollinghurst S, Henderson AJ, Thompson T, et al. The feasibility of a pragmatic randomised controlled trial to compare usual care with usual care plus individualised homeopathy, in children requiring secondary care for asthma. *Homeopathy*. 2011;100(3):122-30.
232. British Thoracic Society., Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma : a national clinical guideline. Edinburgh, Scotland: SIGN; 2008. 121 leaves p.
233. McCarney RW, Brinkhaus B, Lasserson TJ, Linde K. Acupuncture for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(1):CD000008.
234. Scheewe S, Vogt L, Minakawa S, Eichmann D, Welle S, Stachow R, et al. Acupuncture in children and adolescents with bronchial asthma: a randomised controlled study. *Complement Ther Med*. 2011;19(5):239-46.
235. Wechsler ME, Kelley JM, Boyd IO, Dutile S, Marigowda G, Kirsch I, et al. Active albuterol or placebo, sham acupuncture, or no intervention in asthma. *N Engl J Med*. 2011;365(2):119-26.
236. Clark CE, Arnold E, Lasserson TJ, Wu T. Herbal interventions for chronic asthma in adults and children: a systematic review and meta-analysis. *Prim Care Respir J*. 2010;19(4):307-14.
237. Arnold E, Clark CE, Lasserson TJ, Wu T. Herbal interventions for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(1):CD005989.
238. Wong EL, Sung RY, Leung TF, Wong YO, Li AM, Cheung KL, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of herbal therapy for children with asthma. *J Altern Complement Med*. 2009;15(10):1091-7.
239. Posadzki P, Ernst E. Yoga for asthma? A systematic review of randomized clinical trials. *J Asthma*. 2011;48(6):632-9.
240. Singh V, Wisniewski A, Britton J, Tattersfield A. Effect of yoga breathing exercises (pranayama) on airway reactivity in subjects with asthma. *Lancet*. 1990;335(8702):1381-3.

241. Cooper S, Osborne J, Newton S, Harrison V, Thompson Coon J, Lewis S, et al. Effect of two breathing exercises (Buteyko and pranayama) in asthma: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2003;58(8):674-9.
242. McHugh P, Aitcheson F, Duncan B, Houghton F. Buteyko Breathing Technique for asthma: an effective intervention. *N Z Med J*. 2003;116(1187):U710.
243. Bowler SD, Green A, Mitchell CA. Buteyko breathing techniques in asthma: a blinded randomised controlled trial. *Med J Aust*. 1998;169(11-12):575-8.
244. Opat AJ, Cohen MM, Bailey MJ, Abramson MJ. A clinical trial of the Buteyko Breathing Technique in asthma as taught by a video. *J Asthma*. 2000;37(7):557-64.
245. Cowie RL, Conley DP, Underwood MF, Reader PG. A randomised controlled trial of the Buteyko technique as an adjunct to conventional management of asthma. *Respir Med*. 2008;102(5):726-32.
246. Huntley A, White AR, Ernst E. Relaxation therapies for asthma: a systematic review. *Thorax*. 2002;57(2):127-31.
247. Chiang LC, Ma WF, Huang JL, Tseng LF, Hsueh KC. Effect of relaxation-breathing training on anxiety and asthma signs/symptoms of children with moderate-to-severe asthma: a randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud*. 2009;46(8):1061-70.
248. North of England Evidence-Based Guideline Development Project., University of Newcastle upon Tyne. Centre for Health Services Research. The primary care management of asthma in adults : North of England Evidence Based Guideline Development Project. Newcastle upon Tyne: Centre for Health Services Research, University of Newcastle upon Tyne; 1999. vii, 88 p. p.
249. Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.2: ipratropium bromide. Edinburgh: SIGN; 2002 Available from: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/index.html>.
250. Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.4a: inhaled corticosteroid vs theophylline. Edinburgh: SIGN;2002; Available from: url: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/index.html>.
251. Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.4c: inhaled corticosteroid vs leukotriene receptor antagonists Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines network; 2002; Available from: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/index.html>.
252. Adams N, Bestall J, Jones PW. Inhaled fluticasone propionate for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001(3):CD003135.
253. Calpin C, Macarthur C, Stephens D, Feldman W, Parkin PC. Effectiveness of prophylactic inhaled steroids in childhood asthma: a systemic review of the literature. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100(4):452-7.
254. Carlsen KC, Stick S, Kamin W, Cirule I, Hughes S, Wixon C. The efficacy and safety of fluticasone propionate in very young children with persistent asthma symptoms. *Respir Med*. 2005;99(11):1393-402.

255. Teper AM, Colom AJ, Kofman CD, Maffey AF, Vidaurreta SM, Bergadá I. Effects of inhaled fluticasone propionate in children less than 2 years old with recurrent wheezing. *Pediatr Pulmonol*. 2004;37(2):111-5.
256. Teper AM, Kofman CD, Szulman GA, Vidaurreta SM, Maffey AF. Fluticasone improves pulmonary function in children under 2 years old with risk factors for asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(6):587-90.
257. 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.
258. Busse WW, Pedersen S, Pauwels RA, Tan WC, Chen YZ, Lamm CJ, et al. The Inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy in Early Asthma (START) study 5-year follow-up: effectiveness of early intervention with budesonide in mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(5):1167-74.
259. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in infants and preschoolers with recurrent wheezing and asthma: a systematic review with meta-analysis. *Pediatrics*. 2009;123(3):e519-25.
260. Kerwin EM, Pearlman DS, de Guia T, Carlsson LG, Gillen M, Uryniak T, et al. Evaluation of efficacy and safety of budesonide delivered via two dry powder inhalers. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(5):1497-510.
261. Knuffman JE, Sorkness CA, Lemanske RF, Mauger DT, Boehmer SJ, Martinez FD, et al. Phenotypic predictors of long-term response to inhaled corticosteroid and leukotriene modifier therapies in pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(2):411-6.
262. 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.
263. 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.
264. Rachelefsky G. Inhaled corticosteroids and asthma control in children: assessing impairment and risk. *Pediatrics*. 2009;123(1):353-66.
265. de Blic J, Ogorodova L, Klink R, Sidorenko I, Valiulis A, Hofman J, et al. Salmeterol/fluticasone propionate vs. double dose fluticasone propionate on lung function and asthma control in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2009;20(8):763-71.
266. van Asperen PP. That ICS should be first line therapy for asthma--con. *Paediatr Respir Rev*. 2011;12(4):250-2. Epub 2011/10/25.
267. Evidence table 4.25: budesonide vs beclometasone. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2002; Available from: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/index.Html>.

268. Boulet LP, Drollmann A, Magyar P, Timar M, Knight A, Engelstätter R, et al. Comparative efficacy of once-daily ciclesonide and budesonide in the treatment of persistent asthma. *Respir Med*. 2006;100(5):785-94.
269. Buhl R, Vinkler I, Magyar P, Györi Z, Rybacki C, Middle MV, et al. Comparable efficacy of ciclesonide once daily versus fluticasone propionate twice daily in asthma. *Pulm Pharmacol Ther*. 2006;19(6):404-12.
270. Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, Buhl R, Holgate S, Wenzel S, et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy*. 2005;60(3):302-8.
271. Pearlman DS, Berger WE, Kerwin E, Laforce C, Kundu S, Banerji D. Once-daily ciclesonide improves lung function and is well tolerated by patients with mild-to-moderate persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(6):1206-12.
272. Szeftler S, Rohatagi S, Williams J, Lloyd M, Kundu S, Banerji D. Ciclesonide, a novel inhaled steroid, does not affect hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with moderate-to-severe persistent asthma. *Chest*. 2005;128(3):1104-14.
273. Rodriguez-Martinez C, Sossa-Briceno M. Análisis de costo-utilidad de los esteroides inhalados disponibles en Colombia para el manejo de pacientes pediátricos con asma persistente. *Revista Colombiana de Neumología*. 2009(21):57-81.
274. Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.7: high dose step-down. Edinburgh: SIGN;2002; Available from: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/index.html>.
275. Hodges IG, Netherway TA. Once-Daily Fluticasone Propionate is as Effective as Twice-Daily Treatment in Stable, Mild-to-Moderate Childhood Asthma. *Clin Drug Investig*. 2005;25(1):13-22.
276. Berger WE. Budesonide inhalation suspension for the treatment of asthma in infants and children. *Drugs*. 2005;65(14):1973-89.
277. Chen YZ, Busse WW, Pedersen S, Tan W, Lamm CJ, O'Byrne PM. Early intervention of recent onset mild persistent asthma in children aged under 11 yrs: the Steroid Treatment As Regular Therapy in early asthma (START) trial. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006;17 Suppl 17:7-13.
278. Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.4c: inhaled corticosteroid vs leukotriene receptor antagonists In: guideline Bgotmoaanc, editor. Edinburgh: SIGN2002.
279. Miller-Larsson A, Jansson P, Runström A, Brattsand R. Prolonged airway activity and improved selectivity of budesonide possibly due to esterification. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(4 Pt 1):1455-61.
280. Sharek PJ, Bergman DA. The effect of inhaled steroids on the linear growth of children with asthma: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2000;106(1):E8.
281. Dunlop KA, Carson DJ, Steen HJ, McGovern V, McNaboe J, Shields MD. Monitoring growth in asthmatic children treated with high dose inhaled

glucocorticoids does not predict adrenal suppression. *Arch Dis Child*. 2004;89(8):713-6.

282. Bernstein DI, Allen DB. Evaluation of tests of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function used to measure effects of inhaled corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;98(2):118-27.

283. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med*. 2006;354(19):1985-97.

284. Kelly HW, Sternberg AL, Lescher R, Fuhlbrigge AL, Williams P, Zeiger RS, et al. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. *N Engl J Med*. 2012;367(10):904-12. Epub 2012/09/04.

285. 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.

286. 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.

287. Bacharier LB, Phillips BR, Zeiger RS, Szeffler SJ, Martinez 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.

288. 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.

289. 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.

290. Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.4d:leukotriene receptor antagonists with short-acting beta-agonists. Edinburgh: SIGN;2002; Available from: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/index.html>.

291. Ducharme FM. Inhaled glucocorticoids versus leukotriene receptor antagonists as single agent asthma treatment: systematic review of current evidence. *BMJ*. 2003;326(7390):621.

292. Price D, Musgrave SD, Shepstone L, Hillyer EV, Sims EJ, Gilbert RF, et al. Leukotriene antagonists as first-line or add-on asthma-controller therapy. *N Engl J Med*. 2011;364(18):1695-707.

293. Bhatt JM, Smyth AR. The management of pre-school wheeze. *Paediatr Respir Rev*. 2011;12(1):70-7.

294. Olszowiec-Chlebna M, Majak P, Brzozowska A, Bobrowska-Korzeniowska M, Jerzynska J, Stelmach I. Effect of inhaled steroid and montelukast on clinical symptoms in children with newly diagnosed asthma: A pilot study. *Pediatr Allergy Immunol* 2010(21):e687–e90.

295. Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.4a: inhaled corticosteroid vs theophylline. In: guideline Bgotmoaanc, editor. Edinburgh: SIGN2002.
296. Newcastle upon Tyne: University of Newcastle upon Tyne CfHSR. Table 16: nedocromil and sodium cromoglycate studies not included in the nedocromil meta-analysis. In: North of England Evidence Based Guideline Development Project, editor. In: adults Tpcmoai, editor. Newcastle1999.
297. Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.4j: Do cromones works as first line preventor in children >5 years? . Edinburgh:SIGN;2002; Available from: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/index.html>.
298. Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.24a: Other preventor therapies - Chromones in children aged 5-12. Edinburgh:SIGN;2005; Available from: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/index.html>.
299. Van Ganse E, Kaufman L, Derde MP, Yernault JC, Delaunois L, Vincken W. Effects of antihistamines in adult asthma: a meta-analysis of clinical trials. Eur Respir J. 1997;10(10):2216-24.
300. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. . 2010. [cited 14 January]. Available from: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON093845>.
301. Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.11b: Add-on drugs for inhaled steroids: long acting or oral B2 agonists. Edinburgh: SIGN;2002; Available from: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/index.html>.
302. Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.11a: Addon drugs for inhaled steroids: cromones. Edinburgh: SIGN;2002; Available from: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/index.html>.
303. Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.11b: Add-on drugs for inhaled steroids: long acting or oral B2 agonists. Edinburgh SIGN2002.
304. Becker AB, Simons FE. Formoterol, a new long-acting selective beta 2-adrenergic receptor agonist: double-blind comparison with salbutamol and placebo in children with asthma. J Allergy Clin Immunol. 1989;84(6 Pt 1):891-5.
305. Pearlman D, Qaqundah P, Matz J, Yancey SW, Stempel DA, Ortega HG. Fluticasone propionate/salmeterol and exercise-induced asthma in children with persistent asthma. Pediatr Pulmonol. 2009;44(5):429-35.
306. Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.8c: Children with poor asthma control on ICS - is addition of leukotriene receptor antagonists helpful? Edinburgh: SIGN2002.
307. Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.8c: Children with poor asthma control on ICS - is addition of leukotriene receptor antagonists

- helpful? Edinburgh: SIGN;2002; Available from: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/index.html>.
308. Joos S, Miksch A, Szecsenyi J, Wieseler B, Grouven U, Kaiser T, et al. Montelukast as add-on therapy to inhaled corticosteroids in the treatment of mild to moderate asthma: a systematic review. *Thorax*. 2008;63(5):453-62.
309. Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.11d: Add-on drugs for inhaled steroids: theophylline, beclometasone dipropionate, budesonide. . Edinburgh: SIGN;2002; Available from: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/index.html>.
310. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. . In: guideline. Bgtoamanc, editor. 2010. [cited 14 January].
311. McMahon AW, Levenson MS, McEvoy BW, Mosholder AD, Murphy D. Age and risks of FDA-approved long-acting β_2 -adrenergic receptor agonists. *Pediatrics*. 2011;128(5):e1147-54.
312. Robinson CA. FDA's recommendations on the use of long-acting {beta}2 agonists in the management of asthma. *Ann Pharmacother*. 2010;44(10):1651-4.
313. Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.22: Combined therapy of inhaled steroids and long acting B2 agonists. . Edinburgh: SIGN;2002; Available from: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/support/guideline63/index.html>.
314. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Corticosteroids for the treatment of chronic asthma in children under the age of 12 years. . In: 2007, editor. London: NICE.
315. Holgate ST, Chuchalin AG, Hebert J, Lotvall J, Persson GB, Chung KF, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(4):632-8. Epub 2004/04/15.
316. Holgate S, Casale T, Wenzel S, Bousquet J, Deniz Y, Reisner C. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(3):459-65.
317. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(2):184-90.
318. Lanier B, Bridges T, Kulus M, Taylor AF, Berhane I, Vidaurre CF. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(6):1210-6.
319. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy*. 2005;60(3):309-16.

320. Solèr M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J*. 2001;18(2):254-61.
321. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest*. 2011;139(1):28-35.
322. Thomas A, Lemanske RF, Jackson DJ. Approaches to stepping up and stepping down care in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(5):915-24; quiz 25-6.
323. 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.
324. Papi A, Canonica GW, Maestrelli P, Paggiaro P, Olivieri D, Pozzi E, et al. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N Engl J Med*. 2007;356(20):2040-52.
325. Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ, Boehmer SJ, Lemanske RF, 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.
326. Godard P, Greillier P, Pigearias B, Nachbaur G, Desfougeres JL, Attali V. Maintaining asthma control in persistent asthma: comparison of three strategies in a 6-month double-blind randomised study. *Respir Med*. 2008;102(8):1124-31.
327. Bateman ED, Jacques L, Goldfrad C, Atienza T, Mihaescu T, Duggan M. Asthma control can be maintained when fluticasone propionate/salmeterol in a single inhaler is stepped down. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(3):563-70.
328. Koenig SM, Ostrom N, Pearlman D, Waitkus-Edwards K, Yancey S, Prillaman BA, et al. Deterioration in asthma control when subjects receiving fluticasone propionate/salmeterol 100/50 mcg Diskus are "stepped-down". *J Asthma*. 2008;45(8):681-7.
329. Accuracy of death certificates in bronchial asthma. Accuracy of certification procedures during the confidential inquiry by the British Thoracic Association. A subcommittee of the BTA Research Committee. *Thorax*. 1984;39(7):505-9.
330. Bucknall CE, Slack R, Godley CC, Mackay TW, Wright SC. Scottish Confidential Inquiry into Asthma Deaths (SCIAD), 1994-6. *Thorax*. 1999;54(11):978-84.
331. Burr ML, Davies BH, Hoare A, Jones A, Williamson IJ, Holgate SK, et al. A confidential inquiry into asthma deaths in Wales. *Thorax*. 1999;54(11):985-9.
332. Mohan G, Harrison BD, Badminton RM, Mildenhall S, Wareham NJ. A confidential enquiry into deaths caused by asthma in an English health region: implications for general practice. *Br J Gen Pract*. 1996;46(410):529-32.
333. Wareham NJ, Harrison BD, Jenkins PF, Nicholls J, Stableforth DE. A district confidential enquiry into deaths due to asthma. *Thorax*. 1993;48(11):1117-20.

334. Spitzer WO, Suissa S, Ernst P, Horwitz RI, Habbick B, Cockcroft D, et al. The use of beta-agonists and the risk of death and near death from asthma. *N Engl J Med*. 1992;326(8):501-6.
335. Suissa S, Blais L, Ernst P. Patterns of increasing beta-agonist use and the risk of fatal or near-fatal asthma. *Eur Respir J*. 1994;7(9):1602-9.
336. Campbell MJ, Cogman GR, Holgate ST, Johnston SL. Age specific trends in asthma mortality in England and Wales, 1983-95: results of an observational study. *BMJ*. 1997;314(7092):1439-41.
337. Richards GN, Kolbe J, Fenwick J, Rea HH. Demographic characteristics of patients with severe life threatening asthma: comparison with asthma deaths. *Thorax*. 1993;48(11):1105-9.
338. Innes NJ, Reid A, Halstead J, Watkin SW, Harrison BD. Psychosocial risk factors in near-fatal asthma and in asthma deaths. *J R Coll Physicians Lond*. 1998;32(5):430-4.
339. Connett GJ, Lenney W. Use of pulse oximetry in the hospital management of acute asthma in childhood. *Pediatr Pulmonol*. 1993;15(6):345-9.
340. Wright RO, Santucci KA, Jay GD, Steele DW. Evaluation of pre- and posttreatment pulse oximetry in acute childhood asthma. *Acad Emerg Med*. 1997;4(2):114-7.
341. Brooks LJ, Cloutier MM, Afshani E. Significance of roentgenographic abnormalities in children hospitalized for asthma. *Chest*. 1982;82(3):315-8.
342. Gershel JC, Goldman HS, Stein RE, Shelov SP, Ziprkowski M. The usefulness of chest radiographs in first asthma attacks. *N Engl J Med*. 1983;309(6):336-9.
343. Network BTSSIG. British Guideline on the Management of Asthma. *Thorax*. 2008;63 Suppl 6:68.
344. Subhi R, Smith K, Duke T. When should oxygen be given to children at high altitude? A systematic review to define altitude-specific hypoxaemia. *Arch Dis Child*. 2009;94(1):6-10.
345. Schuh S, Reider MJ, Canny G, Pender E, Forbes T, Tan YK, et al. Nebulized albuterol in acute childhood asthma: comparison of two doses. *Pediatrics*. 1990;86(4):509-13.
346. Robertson CF, Smith F, Beck R, Levison H. Response to frequent low doses of nebulized salbutamol in acute asthma. *J Pediatr*. 1985;106(4):672-4.
347. Schuh S, Johnson DW, Stephens D, Callahan S, Winders P, Canny GJ. Comparison of albuterol delivered by a metered dose inhaler with spacer versus a nebulizer in children with mild acute asthma. *J Pediatr*. 1999;135(1):22-7.
348. Cates CJ, Adams N, Bestall J. Holding chambers versus nebulisers for inhaled steroids in chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001(3):CD001491.
349. Plotnick LH, Ducharme FM. Combined inhaled anticholinergics and beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001(3):CD000060.

350. Rowe BH, Spooner C, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001(3):CD002178.
351. Rowe BH, Spooner CH, Ducharme FM, Bretzlaff JA, Bota GW. Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001(3):CD000195.
352. Manser R, Reid D, Abramson M. Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001(3):CD001740.
353. Becker JM, Arora A, Scarfone RJ, Spector ND, Fontana-Penn ME, Gracely E, et al. Oral versus intravenous corticosteroids in children hospitalized with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(4):586-90.
354. Barnett PL, Caputo GL, Baskin M, Kuppermann N. Intravenous versus oral corticosteroids in the management of acute asthma in children. *Ann Emerg Med*. 1997;29(2):212-7.
355. Langton Hower S, Hobbs J, Reid F, Lenney W. Prednisolone in acute childhood asthma: clinical responses to three dosages. *Respir Med*. 1998;92(3):541-6.
356. Edmonds ML, Camargo CA, Pollack CV, Rowe BH. Early use of inhaled corticosteroids in the emergency department treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001(3):CD002308.
357. McKean M, Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001(3):CD001107.
358. Schuh S, Reisman J, Alshehri M, Dupuis A, Corey M, Arseneault R, et al. A comparison of inhaled fluticasone and oral prednisone for children with severe acute asthma. *N Engl J Med*. 2000;343(10):689-94.
359. Harmanci K, Bakirtas A, Turktas I, Degim T. Oral montelukast treatment of preschool-aged children with acute asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96(5):731-5.
360. Travers A, Jones AP, Kelly K, Barker SJ, Camargo CA, Rowe BH. Intravenous beta2-agonists for acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001(2):CD002988.
361. Yung M, South M. Randomised controlled trial of aminophylline for severe acute asthma. *Arch Dis Child*. 1998;79(5):405-10.
362. Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, Bota GW, Camargo CA. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(3):CD001490.
363. Ciarallo L, Brousseau D, Reinert S. Higher-dose intravenous magnesium therapy for children with moderate to severe acute asthma. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154(10):979-83.
364. Pharmacological management of asthma. Evidence table 4.9: Exacerbation. Edinburgh: SIGN2002.
365. Langley SJ, Holden J, Derham A, Hedgeland P, Sharma RK, Woodcock A. Fluticasone propionate via the Diskhaler or hydrofluoroalkane-134a metered-dose

inhaler on methacholine-induced airway hyperresponsiveness. *Chest*. 2002;122(3):806-11.

366. Lyttle B, Gilles J, Panov M, Emeryk A, Wixon C. Fluticasone propionate 100 microg bid using a non-CFC propellant, HFA 134a, in asthmatic children. *Can Respir J*. 2003;10(2):103-9.

367. Fox GF, Marsh MJ, Milner AD. Treatment of recurrent acute wheezing episodes in infancy with oral salbutamol and prednisolone. *Eur J Pediatr*. 1996;155(6):512-6.

368. Daugbjerg P, Brenøe E, Forchhammer H, Frederiksen B, Glazowski MJ, Ibsen KK, et al. A comparison between nebulized terbutaline, nebulized corticosteroid and systemic corticosteroid for acute wheezing in children up to 18 months of age. *Acta Paediatr*. 1993;82(6-7):547-51.

369. Tal A, Levy N, Bearman JE. Methylprednisolone therapy for acute asthma in infants and toddlers: a controlled clinical trial. *Pediatrics*. 1990;86(3):350-6.

370. Everard M, Bara A, Kurian M, Elliott T, Ducharme F. Anticholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years (Cochrane

Review). The Cochrane Library. London: John Wiley & Sons Ltd. ; 2001.

371. Lipworth BJ, Clark DJ. Lung delivery of non-CFC salbutamol via small volume metal spacer and large volume plastic spacer devices compared with an open vent jet nebulizer. *Br J Clin Pharmacol*. 1998;45(2):160-3.

372. Chou KJ, Cunningham SJ, Crain EF. Metered-dose inhalers with spacers vs nebulizers for pediatric asthma. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995;149(2):201-5.

373. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. beta-agonists through metered-dose inhaler with valved holding chamber versus nebulizer for acute exacerbation of wheezing or asthma in children under 5 years of age: a systematic review with meta-analysis. *J Pediatr*. 2004;145(2):172-7.

374. Closa RM, Ceballos JM, Gómez-Papí A, Galiana AS, Gutiérrez C, Martí-Henneber C. Efficacy of bronchodilators administered by nebulizers versus spacer devices in infants with acute wheezing. *Pediatr Pulmonol*. 1998;26(5):344-8.

375. Barry PW, O'Callaghan C. The effect of delay, multiple actuations and spacer static charge on the in vitro delivery of budesonide from the Nebuhaler. *Br J Clin Pharmacol*. 1995;40(1):76-8.

376. Wildhaber JH, Devadason SG, Eber E, Hayden MJ, Everard ML, Summers QA, et al. Effect of electrostatic charge, flow, delay and multiple actuations on the in vitro delivery of salbutamol from different small volume spacers for infants. *Thorax*. 1996;51(10):985-8.

377. Bisgaard H, Anhøj J, Klug B, Berg E. A non-electrostatic spacer for aerosol delivery. *Arch Dis Child*. 1995;73(3):226-30.

378. Amirav I, Newhouse MT. Aerosol therapy with valved holding chambers in young children: importance of the facemask seal. *Pediatrics*. 2001;108(2):389-94.

379. Sangwan S, Gurses BK, Smaldone GC. Facemasks and facial deposition of aerosols. *Pediatr Pulmonol*. 2004;37(5):447-52.

380. Iles R, Lister P, Edmunds AT. Crying significantly reduces absorption of aerosolised drug in infants. *Arch Dis Child*. 1999;81(2):163-5.
381. Murakami G, Igarashi T, Adachi Y, Matsuno M, Sawai M, Yoshizumi A, et al. Measurement of bronchial hyperreactivity in infants and preschool children using a new method. *Ann Allergy*. 1990;64(4):383-7.
382. Chua HL, Collis GG, Newbury AM, Chan K, Bower GD, Sly PD, et al. The influence of age on aerosol deposition in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 1994;7(12):2185-91.
383. Everard ML, Hardy JG, Milner AD. Comparison of nebulised aerosol deposition in the lungs of healthy adults following oral and nasal inhalation. *Thorax*. 1993;48(10):1045-6.
384. Devadason SG. Recent advances in aerosol therapy for children with asthma. *J Aerosol Med*. 2006;19(1):61-6.
385. Rubin BK, Fink JB. Optimizing aerosol delivery by pressurized metered-dose inhalers. *Respir Care*. 2005;50(9):1191-200.
386. Zar HJ, Asmus MJ, Weinberg EG. A 500-ml plastic bottle: an effective spacer for children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 2002;13(3):217-22.
387. Kofman C, Teper A, Vidaurreta S, Kohler M. Respuesta broncodilatadora al salbutamol administrado como aerosol presurizado mediante aerocámaras con válvulas o espaciadores no valvulados. . *Arch argent pediatr* 2006(104):196.202.
388. Rodriguez C, Sossa M. Comparación entre la respuesta broncodilatadora al inhalador de salbutamol administrado con espaciadores con válvulas y con espaciadores sin válvulas en pacientes pediátricos asmáticos. *Rev Colomb Neumol*. 2009(21):2-13.
389. Rodriguez-Martinez CE, Sossa-Briceno MP, Castro-Rodriguez JA. Comparison of the bronchodilating effects of albuterol delivered by valved vs. non-valved spacers in pediatric asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012. Epub 2012/09/26.
390. Rodriguez C, Sosa M, Lozano J. Espaciadores comerciales versus de fabricación casera para la administración del tratamiento broncodilatador agudo en niños (Revisión Cochrane traducida). *La biblioteca cochrane plus*; 2008.
391. Wennergren G, Goksor E, Amark M, al. e. Asthma symptoms in early childhood. What happened then? *J Allergy Clin Immunol*. 2004(113 (Suppl 2)):S282.
392. Piippo-Savolainen E, Korppi M. Wheezy babies--wheezy adults? Review on long-term outcome until adulthood after early childhood wheezing. *Acta Paediatr*. 2008;97(1):5-11.
393. Yunginger JW, Reed CE, O'Connell EJ, Melton LJ, O'Fallon WM, Silverstein MD. A community-based study of the epidemiology of asthma. Incidence rates, 1964-1983. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146(4):888-94.
394. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J*. 2008;32(4):1096-110.

395. Schultz A, Brand PL. Episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze in preschool children: a useful distinction for clinicians? *Paediatr Respir Rev.* 2011;12(3):160-4.
396. de Benedictis FM, Bush A. Corticosteroids in respiratory diseases in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(1):12-23.
397. Schultz A, Devadason SG, Savenije OE, Sly PD, Le Souëf PN, Brand PL. The transient value of classifying preschool wheeze into episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze. *Acta Paediatr.* 2010;99(1):56-60.
398. Boehmer AL. Paediatric asthma: everything that seemed to be certain no longer is. *Paediatr Respir Rev.* 2010;11(3):185-90.
399. van Aalderen WM, Sprickelman AB. Inhaled corticosteroids in childhood asthma: the story continues. *Eur J Pediatr.* 2011;170(6):709-18.
400. McKean M, Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(2):CD001107.
401. Wilson N, Sloper K, Silverman M. Effect of continuous treatment with topical corticosteroid on episodic viral wheeze in preschool children. *Arch Dis Child.* 1995;72(4):317-20.
402. Kaditis AG, Winnie G, Syrogiannopoulos GA. Anti-inflammatory pharmacotherapy for wheezing in preschool children. *Pediatr Pulmonol.* 2007;42(5):407-20.
403. 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.
404. Svedmyr J, Nyberg E, Thunqvist P, Asbrink-Nilsson E, Hedlin G. Prophylactic intermittent treatment with inhaled corticosteroids of asthma exacerbations due to airway infections in toddlers. *Acta Paediatr.* 1999;88(1):42-7.
405. Connett G, Lenney W. Prevention of viral induced asthma attacks using inhaled budesonide. *Arch Dis Child.* 1993;68(1):85-7.
406. Wilson NM, Silverman M. Treatment of acute, episodic asthma in preschool children using intermittent high dose inhaled steroids at home. *Arch Dis Child.* 1990;65(4):407-10.
407. Csonka P, Kaila M, Laippala P, Iso-Mustajärvi M, Vesikari T, Ashorn P. Oral prednisolone in the acute management of children age 6 to 35 months with viral respiratory infection-induced lower airway disease: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr.* 2003;143(6):725-30.
408. Panickar J, Lakhanpaul M, Lambert PC, Kenia P, Stephenson T, Smyth A, et al. Oral prednisolone for preschool children with acute virus-induced wheezing. *N Engl J Med.* 2009;360(4):329-38.
409. Oommen A, Lambert PC, Grigg J. Efficacy of a short course of parent-initiated oral prednisolone for viral wheeze in children aged 1-5 years: randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;362(9394):1433-8.

410. Vuillermin P, South M, Robertson C. Parent-initiated oral corticosteroid therapy for intermittent wheezing illnesses in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD005311.
411. Wasserman RL, Baker JW, Kim KT, Blake KV, Scott CA, Wu W, et al. Efficacy and safety of inhaled fluticasone propionate chlorofluorocarbon in 2- to 4-year-old patients with asthma: results of a double-blind, placebo-controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96(6):808-18.
412. Chavasse RJ, Bastian-Lee Y, Richter H, Hilliard T, Seddon P. Persistent wheezing in infants with an atopic tendency responds to inhaled fluticasone. *Arch Dis Child*. 2001;85(2):143-8.
413. Szefer 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.
414. Juniper EF, Gruffydd-Jones K, Ward S, Svensson K. Asthma Control Questionnaire in children: validation, measurement properties, interpretation. *Eur Respir J*. 2010;36(6):1410-6.
415. Lai CK, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S, et al. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2009;64(6):476-83.
416. Siersted HC, Boldsen J, Hansen HS, Mostgaard G, Hyldebrandt N. Population based study of risk factors for underdiagnosis of asthma in adolescence: Odense schoolchild study. *BMJ*. 1998;316(7132):651-5; discussion 5-6.
417. Yeatts KB, Shy CM. Prevalence and consequences of asthma and wheezing in African-American and White adolescents. *J Adolesc Health*. 2001;29(5):314-9.
418. Yeatts K, Davis KJ, Sotir M, Herget C, Shy C. Who gets diagnosed with asthma? Frequent wheeze among adolescents with and without a diagnosis of asthma. *Pediatrics*. 2003;111(5 Pt 1):1046-54.
419. Powell C, Brazier A. Psychological approaches to the management of respiratory symptoms in children and adolescents. *Paediatr Respir Rev*. 2004;5(3):214-24.
420. Anand D, Stevenson CJ, West CR, Pharoah PO. Lung function and respiratory health in adolescents of very low birth weight. *Arch Dis Child*. 2003;88(2):135-8.
421. Blair H. Natural history of childhood asthma. 20-year follow-up. *Arch Dis Child*. 1977;52(8):613-9.
422. Reijonen TM, Kotaniemi-Syrjänen A, Korhonen K, Korppi M. Predictors of asthma three years after hospital admission for wheezing in infancy. *Pediatrics*. 2000;106(6):1406-12.

423. Hyvärinen MK, Kotaniemi-Syrjänen A, Reijonen TM, Korhonen K, Korppi MO. Teenage asthma after severe early childhood wheezing: an 11-year prospective follow-up. *Pediatr Pulmonol*. 2005;40(4):316-23.
424. Fagan JK, Scheff PA, Hryhorczuk D, Ramakrishnan V, Ross M, Persky V. Prevalence of asthma and other allergic diseases in an adolescent population: association with gender and race. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;86(2):177-84.
425. Duse M, Donato F, Porteri V, Pirali F, Spinoni V, Tosoni C, et al. High prevalence of atopy, but not of asthma, among children in an industrialized area in North Italy: the role of familial and environmental factors--a population-based study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18(3):201-8.
426. Annesi-Maesano I, Oryszczyn MP, Raheison C, Kopferschmitt C, Pauli G, Taytard A, et al. Increased prevalence of asthma and allied diseases among active adolescent tobacco smokers after controlling for passive smoking exposure. A cause for concern? *Clin Exp Allergy*. 2004;34(7):1017-23.
427. Larsson L. Incidence of asthma in Swedish teenagers: relation to sex and smoking habits. *Thorax*. 1995;50(3):260-4.
428. Goodwin RD, Fergusson DM, Horwood LJ. Asthma and depressive and anxiety disorders among young persons in the community. *Psychol Med*. 2004;34(8):1465-74.
429. Richardson LP, Lozano P, Russo J, McCauley E, Bush T, Katon W. Asthma symptom burden: relationship to asthma severity and anxiety and depression symptoms. *Pediatrics*. 2006;118(3):1042-51.
430. Sopo SM, Radzik D, Calvani M. Does treatment with proton pump inhibitors for gastroesophageal reflux disease (GERD) improve asthma symptoms in children with asthma and GERD? A systematic review. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19(1):1-5.
431. Gibson PG, Henry RL, Coughlan JL. Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(2):CD001496.
432. Castro-Rodríguez JA. [Relationship between obesity and asthma]. *Arch Bronconeumol*. 2007;43(3):171-5.
433. Schaub B, von Mutius E. Obesity and asthma, what are the links? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5(2):185-93.
434. Rodríguez MA, Winkleby MA, Ahn D, Sundquist J, Kraemer HC. Identification of population subgroups of children and adolescents with high asthma prevalence: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156(3):269-75.
435. Brenner JS, Kelly CS, Wenger AD, Brich SM, Morrow AL. Asthma and obesity in adolescents: is there an association? *J Asthma*. 2001;38(6):509-15.
436. Gilliland FD, Berhane K, Islam T, McConnell R, Gauderman WJ, Gilliland SS, et al. Obesity and the risk of newly diagnosed asthma in school-age children. *Am J Epidemiol*. 2003;158(5):406-15.

437. Henriksen AH, Tveit KH, Holmen TL, Sue-Chu M, Bjermer L. A study of the association between exercise-induced wheeze and exercise versus methacholine-induced bronchoconstriction in adolescents. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002;13(3):203-8.
438. Juniper EF, Svensson K, Mörk AC, Ståhl E. Modification of the asthma quality of life questionnaire (standardised) for patients 12 years and older. *Health Qual Life Outcomes.* 2005;3:58.
439. Burkhart PV, Svavarsdottir EK, Rayens MK, Oakley MG, Orlygsdottir B. Adolescents with asthma: predictors of quality of life. *J Adv Nurs.* 2009;65(4):860-6.
440. Halterman JS, Riekert K, Bayer A, Fagnano M, Tremblay P, Blaakman S, et al. A pilot study to enhance preventive asthma care among urban adolescents with asthma. *J Asthma.* 2011;48(5):523-30.
441. van Es SM, Nagelkerke AF, Colland VT, Scholten RJ, Bouter LM. An intervention programme using the ASE-model aimed at enhancing adherence in adolescents with asthma. *Patient Educ Couns.* 2001;44(3):193-203.
442. Schmalting K, Blume A, Afan N. A randomized controlled pilot study of motivational interviewing to change attitudes about adherence to medications for asthma. *J Clin Child Psychol.* 2001(8):167-72.
443. Onyirimba F, Apter A, Reisine S, Litt M, McCusker C, Connors M, et al. Direct clinician-to-patient feedback discussion of inhaled steroid use: its effect on adherence. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;90(4):411-5.
444. Bartlett SJ, Lukk P, Butz A, Lampros-Klein F, Rand CS. Enhancing medication adherence among inner-city children with asthma: results from pilot studies. *J Asthma.* 2002;39(1):47-54.
445. Joseph CL, Peterson E, Havstad S, Johnson CC, Hoerauf S, Stringer S, et al. A web-based, tailored asthma management program for urban African-American high school students. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(9):888-95.
446. Chung KF, Godard P, Adelroth E, Ayres J, Barnes N, Barnes P, et al. Difficult/therapy-resistant asthma: the need for an integrated approach to define clinical phenotypes, evaluate risk factors, understand pathophysiology and find novel therapies. ERS Task Force on Difficult/Therapy-Resistant Asthma. European Respiratory Society. *Eur Respir J.* 1999;13(5):1198-208.
447. Prys-Picard CO, Campbell SM, Ayres JG, Miles JF, Niven RM, (CODAC-UK) CoDACU. Defining and investigating difficult asthma: developing quality indicators. *Respir Med.* 2006;100(7):1254-61.
448. Heaney LG, Conway E, Kelly C, Johnston BT, English C, Stevenson M, et al. Predictors of therapy resistant asthma: outcome of a systematic evaluation protocol. *Thorax.* 2003;58(7):561-6.
449. Bratton DL, Price M, Gavin L, Glenn K, Brenner M, Gelfand EW, et al. Impact of a multidisciplinary day program on disease and healthcare costs in children and adolescents with severe asthma: a two-year follow-up study. *Pediatr Pulmonol.* 2001;31(3):177-89.

450. Robinson DS, Campbell DA, Durham SR, Pfeffer J, Barnes PJ, Chung KF, et al. Systematic assessment of difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J*. 2003;22(3):478-83.
451. Weinstein AG, McKee L, Stapleford J, Faust D. An economic evaluation of short-term inpatient rehabilitation for children with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;98(2):264-73.
452. Ranganathan SC, Payne DN, Jaffe A, McKenzie SA. Difficult asthma: defining the problems. *Pediatr Pulmonol*. 2001;31(2):114-20.
453. Vamos M, Kolbe J. Psychological factors in severe chronic asthma. *Aust N Z J Psychiatry*. 1999;33(4):538-44.
454. Vila G, Nollet-Clemencon C, de Blic J, Mouren-Simeoni MC, Scheinmann P. Asthma severity and psychopathology in a tertiary care department for children and adolescent. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 1998;7(3):137-44.
455. Wainwright NW, Surtees PG, Wareham NJ, Harrison BD. Psychosocial factors and incident asthma hospital admissions in the EPIC-Norfolk cohort study. *Allergy*. 2007;62(5):554-60.
456. Wamboldt MZ, Weintraub P, Krafchick D, Wamboldt FS. Psychiatric family history in adolescents with severe asthma. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996;35(8):1042-9.
457. Miles JF, Garden GM, Tunnicliffe WS, Cayton RM, Ayres JG. Psychological morbidity and coping skills in patients with brittle and non-brittle asthma: a case-control study. *Clin Exp Allergy*. 1997;27(10):1151-9.
458. ten Brinke A, Ouwerkerk ME, Bel EH, Spinhoven P. Similar psychological characteristics in mild and severe asthma. *J Psychosom Res*. 2001;50(1):7-10.
459. Wamboldt MZ, Fritz G, Mansell A, McQuaid EL, Klein RB. Relationship of asthma severity and psychological problems in children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1998;37(9):943-50.
460. Smith JR, Mugford M, Holland R, Candy B, Noble MJ, Harrison BD, et al. A systematic review to examine the impact of psycho-educational interventions on health outcomes and costs in adults and children with difficult asthma. *Health Technol Assess*. 2005;9(23):iii-iv, 1-167.
461. Position statement. Environmental allergen avoidance in allergic asthma. Ad Hoc Working Group on Environmental Allergens and Asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(2 Pt 1):203-5.
462. O'Driscoll BR, Hopkinson LC, Denning DW. Mold sensitization is common amongst patients with severe asthma requiring multiple hospital admissions. *BMC Pulm Med*. 2005;5:4.
463. Zureik M, Neukirch C, Leynaert B, Liard R, Bousquet J, Neukirch F, et al. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European Community respiratory health survey. *BMJ*. 2002;325(7361):411-4.
464. Black PN, Udy AA, Brodie SM. Sensitivity to fungal allergens is a risk factor for life-threatening asthma. *Allergy*. 2000;55(5):501-4.

465. O'Hollaren MT, Yunginger JW, Offord KP, Somers MJ, O'Connell EJ, Ballard DJ, et al. Exposure to an aeroallergen as a possible precipitating factor in respiratory arrest in young patients with asthma. *N Engl J Med*. 1991;324(6):359-63.
466. Shames RS, Sharek P, Mayer M, Robinson TN, Hoyte EG, Gonzalez-Hensley F, et al. Effectiveness of a multicomponent self-management program in at-risk, school-aged children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;92(6):611-8.
467. Cicutto L, Murphy S, Coutts D, O'Rourke J, Lang G, Chapman C, et al. Breaking the access barrier: evaluating an asthma center's efforts to provide education to children with asthma in schools. *Chest*. 2005;128(4):1928-35. Epub 2005/10/21.
468. Cordina M, McElroy JC, Hughes CM. Assessment of a community pharmacy-based program for patients with asthma. *Pharmacotherapy*. 2001;21(10):1196-203.
469. Krieger JW, Takaro TK, Song L, Weaver M. The Seattle-King County Healthy Homes Project: a randomized, controlled trial of a community health worker intervention to decrease exposure to indoor asthma triggers. *Am J Public Health*. 2005;95(4):652-9.
470. Clark NM, Brown R, Joseph CL, Anderson EW, Liu M, Valerio MA. Effects of a comprehensive school-based asthma program on symptoms, parent management, grades, and absenteeism. *Chest*. 2004;125(5):1674-9.
471. Saini B, Krass I, Armour C. Development, implementation, and evaluation of a community pharmacy-based asthma care model. *Ann Pharmacother*. 2004;38(11):1954-60.
472. Thoonen BP, Schermer TR, Van Den Boom G, Molema J, Folgering H, Akkermans RP, et al. Self-management of asthma in general practice, asthma control and quality of life: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2003;58(1):30-6.
473. Gallefoss F, Bakke PS. Cost-effectiveness of self-management in asthmatics: a 1-yr follow-up randomized, controlled trial. *Eur Respir J*. 2001;17(2):206-13.
474. Schermer TR, Thoonen BP, van den Boom G, Akkermans RP, Grol RP, Folgering HT, et al. Randomized controlled economic evaluation of asthma self-management in primary health care. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(8):1062-72.
475. Sullivan SD, Lee TA, Blough DK, Finkelstein JA, Lozano P, Inui TS, et al. A multisite randomized trial of the effects of physician education and organizational change in chronic asthma care: cost-effectiveness analysis of the Pediatric Asthma Care Patient Outcomes Research Team II (PAC-PORT II). *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159(5):428-34.
476. Hand CH, Bradley C. Health beliefs of adults with asthma: toward an understanding of the difference between symptomatic and preventive use of inhaler treatment. *J Asthma*. 1996;33(5):331-8.

477. Byer B, Myers L. Psychological correlates of adherence to medication in asthma. *Psychol Health Med*. 2000;4(5):389-93.
478. Haynes RB, McDonald H, Garg AX, Montague P. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001(3):CD000011.
479. Clark NM, Gong M, Schork MA, Evans D, Roloff D, Hurwitz M, et al. Impact of education for physicians on patient outcomes. *Pediatrics*. 1998;101(5):831-6.
480. Colland VT. Learning to cope with asthma: a behavioural self-management program for children. *Patient Educ Couns*. 1993;22(3):141-52.
481. Olajos-Clow J, Costello E, Loughheed MD. Perceived control and quality of life in asthma: impact of asthma education. *J Asthma*. 2005;42(9):751-6.
482. Roter DL, Hall JA, Merisca R, Nordstrom B, Cretin D, Svarstad B. Effectiveness of interventions to improve patient compliance: a meta-analysis. *Med Care*. 1998;36(8):1138-61.
483. Reddel HK, Marks GB, Jenkins CR. When can personal best peak flow be determined for asthma action plans? *Thorax*. 2004;59(11):922-4.
484. Perneger TV, Sudre P, Muntner P, Uldry C, Courteheuse C, Naef AF, et al. Effect of patient education on self-management skills and health status in patients with asthma: a randomized trial. *Am J Med*. 2002;113(1):7-14.
485. Madge P, McColl J, Paton J. Impact of a nurse-led home management training programme in children admitted to hospital with acute asthma: a randomised controlled study. *Thorax*. 1997;52(3):223-8.
486. Wesseldine LJ, McCarthy P, Silverman M. Structured discharge procedure for children admitted to hospital with acute asthma: a randomised controlled trial of nursing practice. *Arch Dis Child*. 1999;80(2):110-4.
487. Urek MC, Tudorić N, Plavec D, Urek R, Koprivc-Milenović T, Stojić M. Effect of educational programs on asthma control and quality of life in adult asthma patients. *Patient Educ Couns*. 2005;58(1):47-54.
488. Education NA, Program P. Practical guide for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, Md.: U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute; 1997. iv, 52 p. p.
489. Toelle BG, Ram FS. Written individualised management plans for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(2):CD002171.
490. Baldwin DR, Pathak UA, King R, Vase BC, Pantin CFA. Outcome of asthmatics attending asthma clinics utilizing self-management plans in general practice. *Asthma in General Practice*. 1997(5):31-2.
491. Hughes DM, McLeod M, Garner B, Goldbloom RB. Controlled trial of a home and ambulatory program for asthmatic children. *Pediatrics*. 1991;87(1):54-61.
492. Henry RL, Gibson PG, Vimpani GV, Francis JL, Hazell J. Randomized controlled trial of a teacher-led asthma education program. *Pediatr Pulmonol*. 2004;38(6):434-42.

493. Scarfone RJ, Capraro GA, Zorc JJ, Zhao H. Demonstrated use of metered-dose inhalers and peak flow meters by children and adolescents with acute asthma exacerbations. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156(4):378-83.
494. Minai BA, Martin JE, Cohn RC. Results of a physician and respiratory therapist collaborative effort to improve long-term metered-dose inhaler technique in a pediatric asthma clinic. *Respir Care*. 2004;49(6):600-5.
495. Carter MC, Perzanowski MS, Raymond A, Platts-Mills TA. Home intervention in the treatment of asthma among inner-city children. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(5):732-7.
496. Leickly FE, Wade SL, Crain E, Kruszon-Moran D, Wright EC, Evans R. Self-reported adherence, management behavior, and barriers to care after an emergency department visit by inner city children with asthma. *Pediatrics*. 1998;101(5):E8.
497. Eggleston PA, Butz A, Rand C, Curtin-Brosnan J, Kanchanaraksa S, Swartz L, et al. Home environmental intervention in inner-city asthma: a randomized controlled clinical trial. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;95(6):518-24.
498. Balter M, Ernst P, Watson W, Kim H, Cicutto L, Beauchesne MF, et al. Asthma worsenings: approaches to prevention and management from the Asthma Worsenings Working Group. *Can Respir J*. 2008;15 Suppl B:1B-19B. Epub 2009/06/06.
499. Bynum A, Hopkins D, Thomas A, Copeland N, Irwin C. The effect of telepharmacy counseling on metered-dose inhaler technique among adolescents with asthma in rural Arkansas. *Telemed J E Health*. 2001;7(3):207-17.
500. Rich M, Lamola S, Amory C, Schneider L. Asthma in life context: Video Intervention/Prevention Assessment (VIA). *Pediatrics*. 2000;105(3 Pt 1):469-77.
501. Gibson PG, Shah S, Mamoon HA. Peer-led asthma education for adolescents: impact evaluation. *J Adolesc Health*. 1998;22(1):66-72.
502. Osman LM, Abdalla MI, Beattie JA, Ross SJ, Russell IT, Friend JA, et al. Reducing hospital admission through computer supported education for asthma patients. Grampian Asthma Study of Integrated Care (GRASSIC). *BMJ*. 1994;308(6928):568-71.
503. Krishna S, Francisco BD, Balas EA, König P, Graff GR, Madsen RW, et al. Internet-enabled interactive multimedia asthma education program: a randomized trial. *Pediatrics*. 2003;111(3):503-10.
504. Guendelman S, Meade K, Benson M, Chen YQ, Samuels S. Improving asthma outcomes and self-management behaviors of inner-city children: a randomized trial of the Health Buddy interactive device and an asthma diary. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156(2):114-20.
505. Cabana MD, Slish KK, Evans D, Mellins RB, Brown RW, Lin X, et al. Impact of physician asthma care education on patient outcomes. *Pediatrics*. 2006;117(6):2149-57.

506. Marabini A, Brugnami G, Curradi F, Casciola G, Stopponi R, Pettinari L, et al. Short-term effectiveness of an asthma educational program: results of a randomized controlled trial. *Respir Med*. 2002;96(12):993-8.
507. Guevara JP, Wolf FM, Grum CM, Clark NM. Effects of educational interventions for self management of asthma in children and adolescents: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003;326(7402):1308-9.
508. Lindberg M, Ahlner J, Möller M, Ekström T. Asthma nurse practice--a resource-effective approach in asthma management. *Respir Med*. 1999;93(8):584-8.
509. Janson S, Hardie G, Fahy J, Boushey H. Use of biological markers of airway inflammation to detect the efficacy of nurse-delivered asthma education. *Heart Lung*. 2001;30(1):39-46.
510. Butz A, Pham L, Lewis L, Lewis C, Hill K, Walker J, et al. Rural children with asthma: impact of a parent and child asthma education program. *J Asthma*. 2005;42(10):813-21.
511. Evans R, Gergen PJ, Mitchell H, Kattan M, Kercksmar C, Crain E, et al. A randomized clinical trial to reduce asthma morbidity among inner-city children: results of the National Cooperative Inner-City Asthma Study. *J Pediatr*. 1999;135(3):332-8.
512. Bonner S, Zimmerman BJ, Evans D, Irigoyen M, Resnick D, Mellins RB. An individualized intervention to improve asthma management among urban Latino and African-American families. *J Asthma*. 2002;39(2):167-79.
513. Christiansen SC, Martin SB, Schleicher NC, Koziol JA, Mathews KP, Zuraw BL. Evaluation of a school-based asthma education program for inner-city children. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100(5):613-7.
514. Boulet LP, Bélanger M, Lajoie P. Characteristics of subjects with a high frequency of emergency visits for asthma. *Am J Emerg Med*. 1996;14(7):623-8.
515. George MR, O'Dowd LC, Martin I, Lindell KO, Whitney F, Jones M, et al. A comprehensive educational program improves clinical outcome measures in inner-city patients with asthma. *Arch Intern Med*. 1999;159(15):1710-6.
516. Johnson KB, Blaisdell CJ, Walker A, Eggleston P. Effectiveness of a clinical pathway for inpatient asthma management. *Pediatrics*. 2000;106(5):1006-12.
517. Walders N, Kercksmar C, Schluchter M, Redline S, Kirchner HL, Drotar D. An interdisciplinary intervention for undertreated pediatric asthma. *Chest*. 2006;129(2):292-9.
518. Dombkowski KJ, Cabana MD, Cohn LM, Gebremariam A, Clark SJ. Geographic variation of asthma quality measures within and between health plans. *Am J Manag Care*. 2005;11(12):765-72.
519. Wilson SR, Latini D, Starr NJ, Fish L, Loes LM, Page A, et al. Education of parents of infants and very young children with asthma: a developmental evaluation of the Wee Wheezers program. *J Asthma*. 1996;33(4):239-54.

520. Emond SD, Reed CR, Graff LG IV, Clark S, Camargo CA. Asthma education in the Emergency Department. On behalf of the MARC Investigators. *Ann Emerg Med*. 2000;36(3):204-11.
521. Lagerl v P, Loeb M, Andrew M, Hjortdahl P. Improving doctors' prescribing behaviour through reflection on guidelines and prescription feedback: a randomised controlled study. *Qual Health Care*. 2000;9(3):159-65.
522. Lozano P, Finkelstein JA, Carey VJ, Wagner EH, Inui TS, Fuhlbrigge AL, et al. A multisite randomized trial of the effects of physician education and organizational change in chronic-asthma care: health outcomes of the Pediatric Asthma Care Patient Outcomes Research Team II Study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158(9):875-83.
523. Rossiter LF, Whitehurst-Cook MY, Small RE, Shasky C, Bovbjerg VE, Penberthy L, et al. The impact of disease management on outcomes and cost of care: a study of low-income asthma patients. *Inquiry*. 2000;37(2):188-202.
524. Cabana MD, Rand CS, Becher OJ, Rubin HR. Reasons for pediatrician nonadherence to asthma guidelines. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001;155(9):1057-62.
525. Kattan M, Crain EF, Steinbach S, Visness CM, Walter M, Stout JW, et al. A randomized clinical trial of clinician feedback to improve quality of care for inner-city children with asthma. *Pediatrics*. 2006;117(6):e1095-103.
526. Patel PH, Welsh C, Foggs MB. Improved asthma outcomes using a coordinated care approach in a large medical group. *Dis Manag*. 2004;7(2):102-11.
527. Bender BG, Bender SE. Patient-identified barriers to asthma treatment adherence: responses to interviews, focus groups, and questionnaires. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2005;25(1):107-30.
528. Colland VT, van Essen-Zandvliet LE, Lans C, Denteneer A, Westers P, Brackel HJ. Poor adherence to self-medication instructions in children with asthma and their parents. *Patient Educ Couns*. 2004;55(3):416-21.
529. Muntner P, Sudre P, Uldry C, Rochat T, Courteheuse C, Naef AF, et al. Predictors of participation and attendance in a new asthma patient self-management education program. *Chest*. 2001;120(3):778-84.
530. Graham NM, Woodward AJ, Ryan P, Douglas RM. Acute respiratory illness in Adelaide children. II: The relationship of maternal stress, social supports and family functioning. *Int J Epidemiol*. 1990;19(4):937-44.
531. Busse WW, Kiecolt-Glaser JK, Coe C, Martin RJ, Weiss ST, Parker SR. NHLBI Workshop summary. Stress and asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(1):249-52.
532. Janson S, Becker G. Reasons for delay in seeking treatment for acute asthma: the patient's perspective. *J Asthma*. 1998;35(5):427-35.
533. Chernoff RG, Ireys HT, DeVet KA, Kim YJ. A randomized, controlled trial of a community-based support program for families of children with chronic illness: pediatric outcomes. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156(6):533-9.

534. Brown JV, Bakeman R, Celano MP, Demi AS, Kobrynski L, Wilson SR. Home-based asthma education of young low-income children and their families. *J Pediatr Psychol*. 2002;27(8):677-88.
535. Jones JA, Wahlgren DR, Meltzer SB, Meltzer EO, Clark NM, Hovell MF. Increasing asthma knowledge and changing home environments for Latino families with asthmatic children. *Patient Educ Couns*. 2001;42(1):67-79.
536. Williams MV, Baker DW, Honig EG, Lee TM, Nowlan A. Inadequate literacy is a barrier to asthma knowledge and self-care. *Chest*. 1998;114(4):1008-15.
537. Doak C, Doak L, Root J. Teaching patients with low literacy. 2 ed. Philadelphia: Lippincott; 1996.
538. Riekert KA, Butz AM, Eggleston PA, Huss K, Winkelstein M, Rand CS. Caregiver-physician medication concordance and undertreatment of asthma among inner-city children. *Pediatrics*. 2003;111(3):e214-20.
539. Pachter LM, Weller SC. Acculturation and compliance with medical therapy. *J Dev Behav Pediatr*. 1993;14(3):163-8.
540. Risser AL, Mazur LJ. Use of folk remedies in a Hispanic population. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995;149(9):978-81.
541. Bearison DJ, Minian N, Granowetter L. Medical management of asthma and folk medicine in a Hispanic community. *J Pediatr Psychol*. 2002;27(4):385-92.
542. Pachter LM, Cloutier MM, Bernstein BA. Ethnomedical (folk) remedies for childhood asthma in a mainland Puerto Rican community. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995;149(9):982-8.
543. Manson A. Language concordance as a determinant of patient compliance and emergency room use in patients with asthma. *Med Care*. 1988;26(12):1119-28.
544. Halterman JS, Aligne CA, Auinger P, McBride JT, Szilagyi PG. Inadequate therapy for asthma among children in the United States. *Pediatrics*. 2000;105(1 Pt 3):272-6.
545. Flores G, Abreu M, Olivar MA, Kastner B. Access barriers to health care for Latino children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1998;152(11):1119-25.
546. Baker DW, Parker RM, Williams MV, Coates WC, Pitkin K. Use and effectiveness of interpreters in an emergency department. *JAMA*. 1996;275(10):783-8.
547. Woloshin S, Bickell NA, Schwartz LM, Gany F, Welch HG. Language barriers in medicine in the United States. *JAMA*. 1995;273(9):724-8.

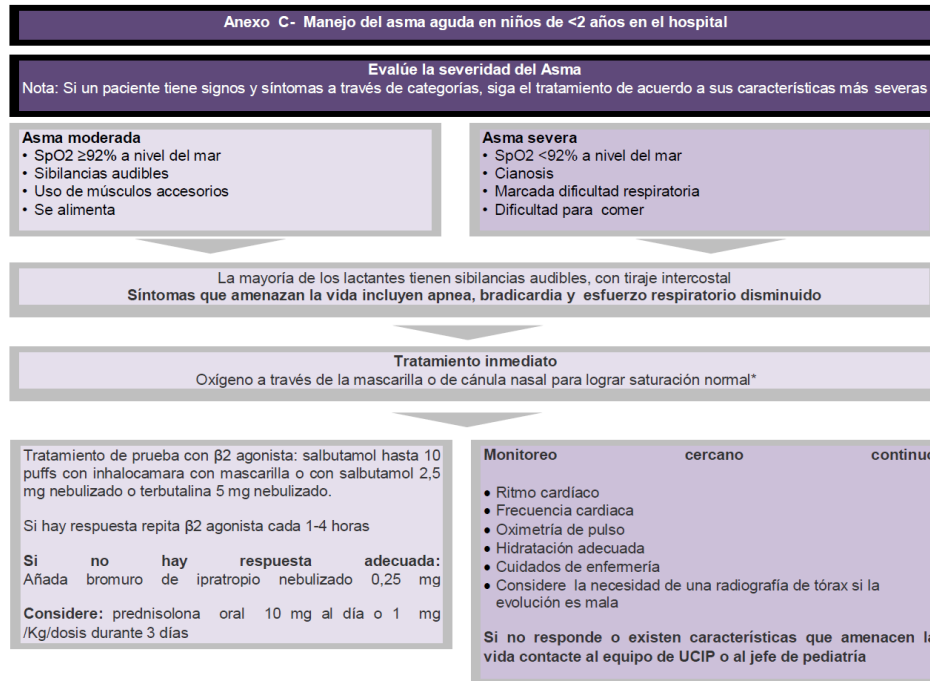
Anexo A. Manejo del asma aguda en niños en urgencias.

Anexo A - Manejo del asma aguda en niños en urgencias					
Edad 2 – 5 años			Edad > 5 años		
Evalúe la severidad del Asma			Evalúe la severidad del Asma		
Asma moderada • SpO2 $\geq 92\%$ * a nivel del mar • No hay características clínicas del asma severa <i>Nota:</i> Si el paciente tiene signos o síntomas de una clasificación diferente, el tratamiento se debe enfocar, de acuerdo al más severo.	Asma severa • SpO2 $< 92\%$ * a nivel del mar • Dificultad para respirar al hablar o comer • Frecuencia cardíaca $> 140/\text{min}$ • Frecuencia respiratoria $> 40/\text{min}$ • Uso de músculos accesorios	Asma que amenaza la vida • SpO2 $< 92\%$ * a nivel del mar • Tórax silencioso • Esfuerzo respiratorio disminuido • Agitación • Alteración del estado de conciencia • Cianosis	Asma moderada • SpO2 $\geq 92\%$ * a nivel del mar • PEF $\geq 50\%$ del mejor o predicho • No hay características clínicas del asma severa <i>Nota:</i> Si el paciente tiene signos o síntomas de una clasificación diferente, el tratamiento se debe enfocar, de acuerdo al	Asma severa • SpO2 $< 92\%$ * a nivel del mar • PEF 33-50% mejor o predicho • Frecuencia cardíaca $> 125/\text{min}$ • Frecuencia respiratoria $> 30/\text{min}$ • Uso de músculos accesorios	Asma que amenaza la vida • SpO2 $< 92\%$ * a nivel del mar, más alguno de: • PEF $< 33\%$ del mejor o predicho • Tórax silencioso • Esfuerzo respiratorio disminuido • Agitación • Alteración de la conciencia • Cianosis
Oxígeno a través de cánula nasal para lograr SpO2 94-96%			Oxígeno a través de cánula nasal para lograr SpO2 94-98%*		
• $\beta 2$ agonista 2 a 10 puffs con la inhalocámara con mascarilla [dar un puff, respirar a volumen corriente 5 veces retirar el espaciador y repetir] • Aumente la dosis del $\beta 2$ agonista a 2 puffs cada 2 minutos hasta 10 puffs según la respuesta • Considere la prednisolona oral: 20 mg o 1mg/kg/dosis	• 10 puffs de $\beta 2$ agonista con inhalocámara con mascarilla o salbutamol nebulizado 2,5 mg o 5 mg de terbutalina • Prednisolona soluble oral: 20 mg o hidrocortisona IV 4 mg / kg • Repita $\beta 2$ agonista cada 20 a 30 minutos, de acuerdo a la respuesta. • Si no hay respuesta añada 0,25 mg bromuro de ipratropio nebulizado	• $\beta 2$ agonista nebulizado: salbutamol 2,5 mg o terbutalina 5 mg más bromuro de ipratropio 0,25 mg nebulizado. • Prednisolona oral: 20mg o hidrocortisona IV 4mg/kg si presenta vomito • Comuníquese con el equipo de la UCI o el pediatra • Repita los broncodilatadores cada 20-30 minutos	• $\beta 2$ agonista 2-10 puffs a través del espaciador • Aumente la dosis de $\beta 2$ agonista a 2 puffs cada 2 minutos hasta 10 puffs según la respuesta • Prednisolona oral 30-40 mg (1-2mg/kg/día	• 10 puffs de $\beta 2$ agonista con la inhalocámara con mascarilla/ boquilla o salbutamol nebulizado 2,5- 5 mg o 5-10 mg de terbutalina • Prednisolona oral: 30-40 mg (1-2mg/kg/día) o hidrocortisona IV 4 mg / kg si hay vomito. • Si no hay respuesta nebulice bromuro de Ipratropio 0.25 mg • Repita $\beta 2$ agonista y bromuro de Ipratropio cada 20-30 minutos,	• $\beta 2$ agonista nebulizado: salbutamol 5 mg o terbutalina 10 mg más bromuro de Ipratropio 0,25 mg nebulizado. • Prednisolona oral : 30-40mg 1-2mg/kg) hidrocortisona IV 4mg/kg si hay vomito • Comuníquese con el equipo de la UCI o el pediatra • Repita los broncodilatadores cada 20-30 minutos
Evalúe, una hora después			Evalúe, una hora después		
PLAN DE EGRESO • Continúe con $\beta 2$ agonista cada 4 horas • Continúe con : prednisolona 20 mg o 1mg/Kg/día durante 3 días o más. • Recomiende contactar al médico tratante en caso de respuesta poco adecuada. • Dele al paciente un plan de acción por escrito • Revise el tratamiento regular • Compruebe la técnica inhalatoria • Seguimiento del médico tratante			PLAN DE EGRESO • Continúe con $\beta 2$ agonista cada 4 horas • Continúe con: prednisolona 30-40 mg/día (1-2mg/kg/día) durante 3 días o más • Recomiende contactar al médico tratante en caso de respuesta poco adecuada. • Dele al paciente un plan de acción por escrito • Revise el tratamiento regular • Compruebe la técnica inhalatoria • Seguimiento del médico tratante		
Traslade de inmediato a UCIP si la respuesta al tratamiento no es buena Hospitalice todos los casos, si las características de exaceración severa persisten después del tratamiento inicial			Traslade de inmediato a UCIP si la respuesta al tratamiento no es buena Hospitalice todos los casos, si las características de exaceración severa persisten después del tratamiento inicial		
			*SpO2<90 % a nivel del mar (o <88 % a la altura de Bogotá) deben recibir aporte de oxígeno para obtener mediciones de SpO2 superiores a estos		

Anexo B. Manejo del asma aguda en el hospital

Anexo B- Manejo del asma aguda en niños en el hospital					
Edad 2 – 5 años			Edad > 5 años		
Evalúe la severidad del Asma			Evalúe la severidad del Asma		
Asma moderada • SpO2 $\geq 92\%$ a nivel del mar • No hay características clínicas del asma severa Nota: Si el paciente tiene signos o síntomas de una clasificación deferente, el tratamiento se debe enfocar, de acuerdo al más severo.	Asma severa • SpO2 $< 92\%$ a nivel del mar • Dificultad respiratoria o ahogo al hablar o comer • Frecuencia cardíaca $> 140/\text{min}$ • Frecuencia respiratoria $> 40/\text{min}$ • Uso de músculos accesorios	Asma que amenaza la vida SpO2 $< 92\%$ a nivel del mar, más alguno de: • Tórax silencioso • Esfuerzo respiratorio disminuido • Agitación • Alteración del estado de conciencia • Cianosis	Asma moderada • SpO2 $\geq 92\%$ a nivel del mar • PEF .50% mejor o predicho • No hay características clínicas del asma severa Nota: Si el paciente tiene signos o síntomas de una clasificación deferente, el tratamiento se debe enfocar, de acuerdo al más severo.	Asma severa • SpO2 $< 92\%$ a nivel del mar • PEF 33-50% del mejor o del predicho • Frecuencia cardíaca $> 125/\text{min}$ • Frecuencia respiratoria $> 30/\text{min}$ • Uso de músculos accesorios	Asma que amenaza la vida SpO2 $< 92\%$ a nivel del mar, más alguno de: • PEF $< 33\%$ del mejor o del predicho. • Tórax silencioso • Esfuerzo respiratorio disminuido • Agitación • Alteración del estado de conciencia • Cianosis
• $\beta 2$ agonista 2 a 10 puffs con la inhalocámara con mascarilla [dar un puff, respirar a volumen corriente 5 veces retirar el espaciador y repetir] • Aumente la dosis del $\beta 2$ agonista a 2 puffs cada 2 minutos hasta 10 puffs según la respuesta • Considere la prednisolona oral: 20 mg o 1mg/kg/ dosis	Oxígeno a través de cánula nasal para lograr SpO2 94-98% • 10 puffs de $\beta 2$ agonista con inhalocámara con mascarilla o salbutamol nebulizado 2,5 mg o 5 mg de terbutalina • Prednisolona soluble oral: 20 mg o hidrocortisona IV 4 mg / kg • Repita $\beta 2$ agonista cada 20 a 30 minutos, según la respuesta. • Si no hay respuesta añada 0,25 mg bromuro de ipratropio nebulizado	• $\beta 2$ agonista nebulizado: salbutamol 2,5 mg o terbutalina 5 mg más bromuro de ipratropio 0,25 mg nebulizado. • Prednisolona oral 20mg o hidrocortisona IV 4mg/kg si presenta vomito • Comuníquese con el equipo de la UCI o el pediatra • Repita los broncodilatadores cada 20-30 minutos	• $\beta 2$ agonista 2-10 puffs a con la inhalocámara con mascarilla o boquilla • Aumente la dosis del $\beta 2$ agonista a 2 puffs cada 2 minutos hasta 10 puffs según la respuesta • Prednisolona oral 30-40 mg	• 10 puff de $\beta 2$ agonista con la inhalocámara con mascarilla o salbutamol nebulizado 2,5-5 mg o 5-10 mg de terbutalina • Prednisolona soluble oral 30-40 mg o hidrocortisona IV 4 mg / kg si presenta vomito. • Si no hay respuesta nebulice bromuro de ipratropio 0,25 mg • Repita $\beta 2$ agonista y bromuro de ipratropio cada 20-30 minutos, de acuerdo a la respuesta.	• $\beta 2$ agonista nebulizado: salbutamol 5 mg o terbutalina 10 mg más bromuro de ipratropio 0,25 mg nebulizado. • Prednisolona oral: 30-40mg 1-2mg/kg/ hidrocortisona IV 4mg/kg si hay vomito • Comuníquese con el equipo de la UCI o el pediatra • Repita los broncodilatadores cada 20-30 minutos
EVALUACIÓN DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO Registro de frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca y saturación oxígeno cada 1-4 horas			EVALUACIÓN DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO Registro de frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca, saturación oxígeno y PEF, VEF cada 1-4 horas		
SI RESPONDE • Continúe con $\beta 2$ agonista 1-4 horas según la respuesta • Considere dar de alta cuando se establezca con el tratamiento cada 4 horas • Continúe con prednisolona oral durante 3 días AL DAR DE ALTA • Asegúrese de que el paciente continúe el $\beta 2$ agonista cada 4 horas • Revise la necesidad de un tratamiento controlador y el uso de esteroides inhalados • Revise la técnica inhalatoria • De un plan de acción escrito para el tratamiento de crisis de asma en el futuro • Establezca el seguimiento de acuerdo a el Plan Obligatorio de salud del paciente			SI RESPONDE • Continúe con $\beta 2$ agonista cada 1-4 horas según la respuesta. • Considere dar de alta cuando se establezca con el tratamiento cada 4 horas. • Continúe con prednisolona oral durante 3 días. AL DAR DE ALTA • Asegúrese de que el paciente continúe el $\beta 2$ agonista cada 4 horas. • Revise la necesidad de un tratamiento controlador y el uso de esteroide inhalado • Revise la técnica inhalatoria • De un plan de acción escrito para el tratamiento de la crisis de asma en el futuro • Establezca el seguimiento de acuerdo al Plan Obligatorio de Salud		
NO RESPONDE • Traslade a la UCIP • Considere la necesidad de: • Radiografía de tórax y gases arteriales • Salbutamol IV 15 mg / kg en bolo durante 10 minutos, seguido por infusión continua 1-5 mg / kg / min (diluido a 200 mg / ml) • Aminofilina IV 5 mg / kg dosis de carga durante 20 minutos (omitir en los que reciben teofilina oral) seguida de infusión continua a 1 mg / kg / hora			NO RESPONDE • Continúe con nebulizador 20-30 min y traslade a UCIP • Radiografía de tórax y gases en sangre • Considere riesgos y beneficios de: • Salbutamol IV 15 mcg/kg en bolo durante 10 minutos. • Salbutamol en infusión continua 1-5 mcg/kg/min (diluido a 200mcg/ml) • Aminofilina IV 5mg/kg dosis de carga (omitir en los que reciben teofilina oral) seguida de infusión continua a 1mg/kg/hora • Bolo de Sulfato de Magnesio en infusión intravenosa 40 mg / kg (max 2 g) durante 20 minutos		

Anexo C. Manejo del asma aguda en niños menores de 2 años



*SpO₂<90 % a nivel del mar (o <88 % a la altura de Bogotá) deben recibir aporte de oxígeno para obtener mediciones de SpO₂ superiores a estos

Anexo D- Evaluación económica de tratamientos de segunda línea en asma en niños en Colombia



**Evaluación económica de tratamientos
de segunda línea en asma en niños en**

Mayo 2012

Equipo de Trabajo IECS

Dirección y Coordinación: Federico Augustovski, Sebastián García Marti,
Andrés Pichon-Riviere

Epidemiología y reporte: Gaston Perman

Programación del Modelo: Mariana Glanszpiegel y María Natalia Albaytero

Análisis de costos: Alberto Souto

Referente de la Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica: Carlos
Rodríguez

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / info@iecs.org.ar /
www.iecs.org.ar

- **Introducción**

El asma es una enfermedad crónica respiratoria de gran prevalencia a nivel mundial. Se estima que alrededor de 235 millones de personas la sufren actualmente.(1) Es la enfermedad crónica más común entre los niños. En Latinoamérica las estimaciones de prevalencia en población pediátrica oscilan entre el 4,1% y el 28%, según el centro evaluado y los métodos utilizados.(2)

La mayoría de las muertes relacionadas con asma se producen en países de bajos y medianos ingresos.(1) Si bien la tasa específica de mortalidad por asma cada 100.000 habitantes es baja, en Colombia se ha visto un tendencia secular al aumento de la misma de 0,74 en 1986 a 1,62 en 1990. (3) Además, el asma mal controlada está asociada con empeoramiento de la calidad de vida.(4)(5)

Por otro lado, si bien el costo promedio de un paciente pediátrico con asma es sólo ligeramente superior al de un niño sano, dada su gran prevalencia, el impacto presupuestario a nivel global es muy significativo.(6)

Aunque el asma no pueda aún ser curada desde un punto de vista farmacológico, un adecuado manejo puede controlar sus síntomas y prevenir recurrencias.(7) Sin embargo, esta enfermedad no solo es subdiagnosticada, sino frecuentemente subtratada.(1) Muchos pacientes medicados con dosis bajas de corticoides inhalatorios (CI) continúan con síntomas y/o signos de mal control.

A la hora de realizar un ajuste terapéutico en la población pediátrica no controlada con CI a bajas dosis, muchas guías de tratamiento plantean como estrategias alternativas: 1) aumentar los CI a dosis medias, 2) agregar agonistas de los receptores beta de acción prolongada (ABAP), o 3) añadir antagonistas de los receptores de leucotrienos (ARLT).(8) Sin embargo, los fármacos utilizados en estas alternativas tienen distinto costo

(9) y ciertas diferencias en cuanto a algunos resultados intermedios de control clínico.(10–13)

Las evaluaciones económicas permiten combinar información tanto sobre costos como de efectividad de distintas intervenciones, y comparar su eficiencia relativa. Al resumir estos dos aspectos fundamentales, son una herramienta muy importante a la hora de la toma de decisiones, para optimizar los resultados que se pueden conseguir con recursos limitados.(14)

En Colombia se está llevando un proceso, iniciado por el Ministerio de Salud y financiado por la agencia financiadora nacional (COLCIENCIAS), que apunta a la realización de Guías de Atención Integrales (GAI) de problemas prioritarios de salud.(15) Las evaluaciones económicas son un componente integral de las mismas. El presente trabajo fue realizado en ese contexto, en colaboración con la Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica.

Se trabajó en forma conjunta durante el proceso de realización de la Guía de atención integral diagnóstico de asma en niños, niñas, atención integral y seguimiento de niños, niñas con diagnóstico de asma, por lo cual la misma fue utilizada para la definición de estados e intervenciones del modelo¹.

Por todo esto, nuestro objetivo fue realizar una evaluación de costo-efectividad y costo-utilidad entre los distintos grupos farmacológicos propuestos en el tercer escalón terapéutico del tratamiento del asma para niños menores de 12 años de edad.

¹ <http://www.neumopediatricacolombia.com/gai-asma.html>

- **Objetivo**

Determinar la costo-efectividad en Colombia de los diferentes grupos terapéuticos (agonistas beta de acción prolongada, aumento de dosis de corticoides inhalatorios, o antagonistas de receptores de leucotrienos), para niños con asma no controlado con dosis bajas de esteroides inhalados.

- **Revisión de la literatura de evaluaciones económicas**

Se realizó una búsqueda de artículos de costo-efectividad en asma que contuvieran un modelo de Markov y que describieran los estados de transición de dicho modelo, sin ningún otro criterio de exclusión.

La estructura del modelo y los estados fueron definidos en concordancia con el modelo de Price (16) y las guías internacionales para el manejo del asma, (7) y validadas por expertos neumólogos de la Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica. Otros estudios que también se encontraban en concordancia con el modelo de Price, fueron tenidos en cuenta por distintas razones (grupo etario, estados absorbentes, etc.) en nuestro modelo.(16–20) Se tuvo también en cuenta el trabajo realizado por Rodríguez Martínez y Sossa Briceño que, aunque evaluaba estrategias en niños sin falla previa a CI, fue diseñado específicamente para una población pediátrica colombiana.(18)

Cabe aclarar que sólo uno de los artículos hallados era en pacientes menores a 11 años y ninguno de ellos evaluaba el llamado paso 3 de tratamiento(8,21) luego de la falta de respuesta a bajas dosis de CI que nosotros estudiaremos.

- **Métodos**

Se llevaron a cabo los siguientes dos tipos de análisis en la población de estudio:

- ***Análisis de Costo-Efectividad***

- o Las diferentes estrategias de tratamiento fueron comparadas en términos de costo-efectividad incremental y se seleccionó la alternativa más costo-efectiva de acuerdo a la voluntad de pagar. Los diferentes desenlaces (“outcomes”) reportados fueron:

- Exacerbaciones severas
- Hospitalizaciones
- Días libres de síntomas
- Falla terapéutica (hospitalización por asma o requerimiento de 8 o más días de corticoides sistémicos por exacerbaciones asmáticas)

- ***Análisis de Costo-Utilidad***

Las diferentes estrategias de tratamiento a analizar fueron comparadas en términos de costo-utilidad incremental y se seleccionó la alternativa más costo-útil de acuerdo a la voluntad de pagar. En este análisis los efectos fueron valorados en términos de AVAC (Años de Vida Ajustados por Calidad, en inglés QALYs) ganados.

- **Diseño**

En la evaluación económica se utilizó un modelo económico de costo-efectividad de transición de estados (tipo Markov) que evaluaba los eventos y costos a lo largo del seguimiento para cada estrategia comparada. Dicho modelo asume que el paciente se encuentra siempre en uno de un número finito de estados de salud (denominados estados de Markov), mutuamente excluyentes. Los acontecimientos se modelaron como pasos o transiciones de unos estados a otros que se producen en períodos uniformes de tiempo (denominados ciclos de Markov) y con probabilidades de transición de un

estado a otro que dependen del estado en que se encuentre el individuo en cada momento. Se justifica el uso de un modelo de Markov debido a la historia natural del asma, principalmente porque se trata de una enfermedad crónica, con estados cambiantes de salud y que puede experimentar repetidas exacerbaciones en el tiempo.

- ***Población evaluada - Comparadores:***

Población de 5 a 11 años

El modelo comienza con pacientes de 5 a 11 años de edad, con asma leve-moderada no controlada con corticoides inhalados en dosis bajas. Se comparan entonces tres² estrategias para lograr su control, según recomendación de guías de práctica clínica.(8)

- Aumentar la dosis de corticoides inhalados a dosis medias.
- Dosis bajas de corticoides inhalados más ABAP
- Dosis bajas de corticoides inhalados más ARLT

Población de menores de 5 años

En el caso de este subgrupo, los comparadores utilizados fueron:

- Aumentar la dosis de corticoides inhalados a dosis medias.
- Dosis bajas de corticoides inhalados más ARLT

² Inicialmente se consideró incluir una cuarta estrategia, según recomendación de las guías de práctica clínica(8,21): dosis bajas de CI más teofilina de liberación prolongada. Sin embargo, dado que no se encontró evidencia adecuada en la revisión sistemática realizada sobre teofilina que respondiera a nuestra pregunta de investigación (ver más adelante), y a que es un fármaco muy poco utilizado en Colombia, se decidió no incluir esta opción en el modelo.

Las transiciones entre estados se hacen en períodos discretos de tiempo por la naturaleza de la enfermedad. Los ciclos de Markov tienen una duración de 1 semana, ya que se consideró una unidad de tiempo en la que puede haber transiciones de un estado a otro. Además, era la más utilizada en los estudios previos. El tiempo de tratamiento es de 3 meses. El caso base evaluado tiene un horizonte temporal de 3 meses. En un análisis de sensibilidad se extiende el tiempo de seguimiento a un año (del tratamiento efectuado en el primer trimestre). Supuesto del modelo: No asume estacionalidad.

El horizonte temporal del caso base fue de tres meses, principalmente debido a que es el tiempo de seguimiento habitual de los ensayos clínicos aleatorizados que se utilizaron para la estimación de efectividad.

En un escenario adicional, para evaluar la posibilidad de seguimiento a 12 meses, se extrapoló el horizonte a doce meses. No se modelaron cambios de esquema terapéutico.

- ***Estados del modelo Markov***

Se decidió que cada ciclo de Markov (la duración de cada paciente en un determinado estado de salud) sea de una semana para reflejar adecuadamente la variabilidad de la enfermedad.

Los estados de salud considerados (repetidos para cada una de las estrategias terapéuticas) son los siguientes (ver figura 1):

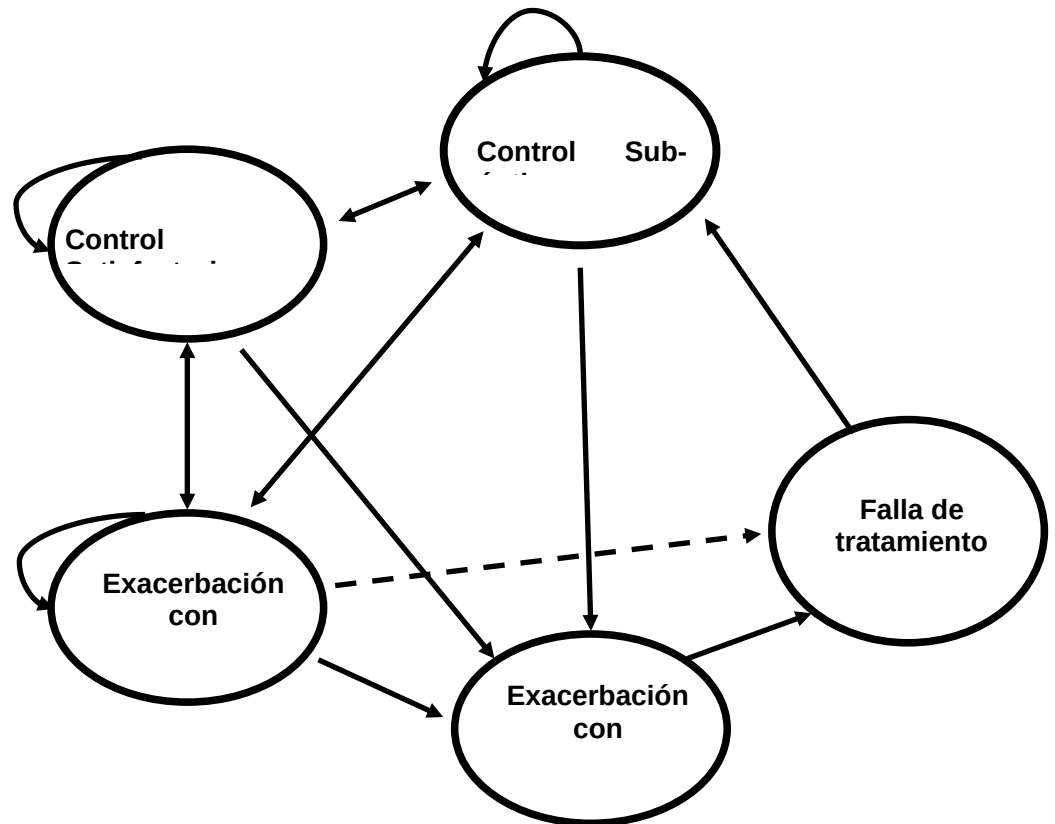


Figura 1:Diagrama de estados del modelo Markov. Cada óvalo representa un estado de salud. Las flechas indican las posibles alternativas que tiene cada paciente que se encuentra en dicho estado de salud para cambiar de estado en el siguiente ciclo de Markov. La línea punteada indica que luego de dos exacerbaciones ambulatorias consecutivas se define falla de tratamiento.

Control subóptimo

El estado de control subóptimo es equivalente a un estado que se encuentra entre los estados de control satisfactorio y exacerbaciones, es decir que, los pacientes en este estado presentan sintomatología respiratoria sin sufrir exacerbaciones pero requiriendo un uso mayor de medicación de rescate y consultas médicas programadas o no programadas, más frecuentes que los pacientes con control satisfactorio.

La población a estudiar comienza en dicho estado, es decir, niños entre 5 y 11 años, con asma no controlado leve-moderado tratados con corticoides a dosis bajas para los cuales se evaluará un paso más en el tratamiento del asma.

- Tabla 1: Criterios para ser incluido en estado control subóptimo

Control subóptimo (cualquiera de los ítems presentes en la semana)

- Con despertares nocturnos por asma
- Sin visitas de emergencia al hospital
- Sin exacerbaciones
- Sin efectos adversos que hayan provocado un cambio en el tratamiento
- Limitación de actividades
- Síntomas diarios > 2 veces por semana
- Medicación de rescate utilizada > 2 veces por semana
- PEF/VEF1 matutino (Pico flujo expiratorio/Volumen expiratorio forzado) < 80% del valor predictivo o mejor valor personal

Control satisfactorio

La definición de control satisfactorio de asma utilizado en nuestro modelo es el desarrollado en la guía GINA (Global Initiative for Asthma) bajo el nombre “buen control”.(7) Existen dos definiciones de control satisfactorio: “control total” y “buen control”. Este último, utiliza los mismos parámetros que son evaluados para “control total”, pero el criterio definido como éxito es algo

menos riguroso. La decisión de considerar este último es porque el control total es algo menos realista o alcanzable para algunos pacientes y consideramos que un “buen control” es un estado deseable para los tomadores de decisiones en Colombia en cuanto a la evaluación para la elección de tratamiento de las diferentes alternativas.

Tabla 2: Criterios para ser incluido en estado buen control

Buen control • Sin despertares nocturnos por asma • Sin visitas de emergencia al hospital • Sin exacerbaciones • Sin efectos adversos que hayan provocado un cambio en el tratamiento • Sin limitación de actividades Sumados a por lo menos dos de los siguientes: • Síntomas en 2 o menos días en la semana; Score de síntomas > 1 • Uso de medicación de rescate utilizada 2 o menos días en la semana; uso total semanal de 8 puffs o menos (4 ocasiones) • PEF matutino (Pico flujo espiratorio) mayor o igual al 80% del valor predicho

Exacerbaciones con atención ambulatoria

Se define este estado como el momento en que los pacientes presentan exacerbaciones agudas que requieren consultas médicas no programadas,

uso de esteroides orales y eventualmente consulta al servicio de emergencia.

Las exacerbaciones de asma (crisis asmáticas) son episodios de un aumento progresivo de falta de aire, tos, sibilancias y opresión torácica o una combinación de estos síntomas.

Exacerbación con internación

Se considera este estado cuando los pacientes presentan exacerbaciones agudas (crisis asmáticas) que requieren hospitalización.

Un paciente no controlado, es aquel que se encuentra durante esa semana en los siguientes estados de salud: control subóptimo, exacerbación con atención ambulatorio u exacerbación con internación.

Falla terapéutica

Basándose en el criterio utilizado por Lemanske y col., se considera que ingresan a este estado aquellos pacientes con hospitalización por asma o con requerimiento de 8 o más días de corticoides sistémicos por exacerbaciones asmáticas).(22)

Como el objetivo de la presente evaluación económica era evaluar la implicancia de la elección del mejor tratamiento para el escalón 3 una vez que los corticoides inhalados a bajas dosis no controlan los síntomas, no se incluyeron los cambios terapéuticos en los pacientes que fallan. Se consideró a la falla terapéutica como un estado transitorio, y los niños que fallaban retornaban luego de un ciclo al estado subóptimo.

• **Transiciones**

Para estimar las transiciones posibles entre estados se seleccionaron los estudios de Lemanske(22) y Price(16) de la búsqueda bibliográfica realizada, y los datos obtenidos del panel Delphi realizado ad hoc (ver más

adelante). Se utilizaron las mismas transiciones y sus probabilidades en los subgrupos de menores y mayores de 5 años de edad. En el caso de los menores, se excluyó la rama de ABAP.

Las transiciones definidas son las siguientes:

- Del estado control satisfactorio se puede pasar a todos los estados (excepto falla terapéutica) o permanecer en el mismo.
- Del estado control subóptimo se puede pasar a todos los estados (excepto falla terapéutica) o permanecer en el mismo.
- Del estado exacerbación con atención ambulatoria se puede pasar a todos los estados. Solo luego de dos exacerbaciones se pasa al estado falla terapéutica.
- Del estado exacerbaciones con internación se pasa a falla terapéutica
- Del estado falla terapéutica (estado transitorio) se pasa a estado de control subóptimo.

Probabilidades de Transición

Las probabilidades de transición para cada estado se presentan en las tablas 3, 4 y 5, para las opciones terapéuticas de aumento de CI a dosis medias, agregado de ABAP o de ARLT, respectivamente.

Tabla 3: Probabilidades de transición para los distintos estados de la opción terapéutica aumento de corticoides inhalatorios (CI) a dosis medias

CI DOSIS MEDIAS					
	Controlado	Subóptimo	Exacerbación	Internación	Falla tto
Controlado	0,8313	0,1600	0,0086	0,0000	0,0000
Subóptimo	0,1400	0,8427	0,0173	0,0000	0,0000
Exacerbación	0,4658	0,4658	0,0000	0,0370	0,3140
Internación	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	1,0000
Falla tto	0,0000	1,0000	0,0000	0,0000	0,0000

Tabla 4: Probabilidades de transición para los distintos estados de la opción terapéutica agregado de agonistas beta2 adrenérgicos de acción prolongada (ABAP)

CI DOSIS BAJAS + ABAP					
	Controlado	Subóptimo	Exacerbación	Internación	Falla tto
Controlado	0,8338	0,1600	0,0062	0,0000	0,0000
Subóptimo	0,1400	0,8476	0,0124	0,0001	0,0000
Exacerbación	0,3900	0,3900	0,0000	0,0500	0,1700
Internación	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	1,0000
Falla tto	0,0000	1,0000	0,0000	0,0000	0,0000

Tabla 5: Probabilidades de transición para los distintos estados de la opción terapéutica agregado de antagonistas de receptores de leucotrienos (ARLT)

CI DOSIS BAJAS + ARLT					
	Controlado	Subóptimo	Exacerbación	Internación	Falla tto
Controlado	0,8333	0,1600	0,0067	0,0000	0,0000
Subóptimo	0,1400	0,8466	0,0134	0,0000	0,0000
Exacerbación	0,1990	0,1990	0,0000	0,0470	0,5550
Internación	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	1,0000
Falla tto	0,0000	1,0000	0,0000	0,0000	0,0000

5.4 Estrategia de búsqueda de información científica

Como primer paso para contestar la pregunta: “En niños con asma no controlados con dosis bajas de esteroides inhalados, ¿Cuál es el tratamiento más costo-efectivo?”, consensuada como prioritaria por el grupo de la GAI, se decidió realizar una búsqueda sistemática de la evidencia disponible acerca de la eficacia/efectividad comparativa de los distintos tratamientos a evaluar.

Tomando como referencia la estrategia utilizada por el National Heart, Lung,

and Blood Institute de los Estados Unidos de Norteamérica para la Guía de diagnóstico y manejo del asma(8) se decidió actualizar la misma desde su última versión, en Marzo de 2006, hasta el 31 de Octubre de 2011.

Se consultaron las bases de datos de Medline, Embase y Cochrane. El esquema general de los descriptores utilizados fue:

- (grupo de fármacos)

AND

- {(randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR single-blind method [mh]) NOT (animals [mh] NOT human [mh])}

OR

- {(systematic review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analysis as Topic[mh] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal: __jrid21711])}

Limits: All Child: 0-18 years

Como se observa, se incluyeron solamente estudios aleatorizados o revisiones sistemáticas o metanálisis en humanos. Inicialmente se incluyeron niños de 0 a 18 años como una estrategia de búsqueda más sensible, para ser refinada posteriormente por revisión manual de los textos recuperados. Las estrategias específicas para cada grupo de fármacos considerados se incluyen en el apéndice.

Se obtuvieron los siguientes resultados para cada grupo de fármacos:

- Agonistas β_2 adrenérgicos - ECA (ensayos clínicos aleatorizados) = 506 referencias

- Agonistas β_2 adrenérgicos - RS (revisiones sistemáticas) = 69
- Corticoides inhalatorios - ECA= 484
- Corticoides inhalatorios - RS= 79
- Antagonistas de receptores de leucotrienos - ECA=128
- Antagonistas de receptores de leucotrienos - RS=13
- Metilxantinas - ECA=16
- Metilxantinas - RS=2

El total de referencias halladas en todas las fuentes fue 1297. Luego de eliminar las duplicadas quedaron 697. Posteriormente se procedió a una revisión manual por un único operador médico para evaluar la potencial utilidad del estudio y su inclusión.

Se excluyeron:

- Análisis post-hoc.
- Modelos predictivos.
- Tratamientos en agudo.
- Indicaciones para entidades distintas de asma.
- Medición exclusiva de resultados de laboratorio como variable de resultado.

Luego de un primer rastreo en base a título y resumen quedaron 81 artículos. Dado que en reuniones posteriores a la revisión sistemática realizada inicialmente se consensuó un mayor refinamiento de la estrategia de comparación de tratamientos (para responder la pregunta de investigación), se realizó una segunda evaluación de los trabajos remanentes con criterios de exclusión adicionales.

Se decidió eliminar aquellos estudios que:

- Incluyeran adultos y no fuera posible evaluar resultados en subgrupo pediátrico.

- No tuvieran asma resistente a un tratamiento basal con corticoides inhalatorios (población objetivo de nuestro estudio, que ingresa al modelo).
- No realizaran al menos una comparación activa entre dos esquemas de tratamiento utilizados en el tercer nivel o escalón terapéutico (por ejemplo un corticoide inhalatorio a dosis bajas más ARLT versus el CI a dosis media) según recomendación de las guías de práctica clínica.(8,21)
- Tuvieran esquemas terapéuticos con dosis fijas y a demanda de CI + ABAP.
- No reportaran resultados respecto a los tres desenlaces (“outcomes”) de mayor relevancia para el GAI, el grupo Delphi realizado ad hoc (ver sección siguiente) y que vayan a ser utilizadas en el modelo: internaciones, exacerbaciones que requirieran corticoides orales y días libres de síntomas.

Luego de aplicar este segundo filtro de mayor especificidad para seleccionar sólo aquellos trabajos que pudieran responder nuestra pregunta, quedaron ocho ensayos clínicos aleatorizados y controlados (incluyendo dos localizados por ser incluidos en una revisión sistemática).(11,12,22–27)

Dado que las poblaciones estudiadas en estos trabajos no eran homogéneas entre sí y que la mayoría sólo evaluaba dos grupos terapéuticos cabeza-cabeza, se priorizó el ensayo clínico de Lemanske y col. que evaluaba los tres grupos de fármacos más comúnmente utilizados.(22) De esta forma, este trabajo fue tomado como referencia, junto con los datos obtenidos de la reunión de consenso tipo Delphi, y utilizado para calibrar las probabilidades de transición utilizadas en el modelo.

Definición de las probabilidades de transición

Para la obtención de las probabilidades de transición de nuestro modelo se tomó el marco teórico propuesto por Price.(16) El valor de las transiciones específicas para nuestro modelo fue informado por un panel Delphi realizado ad hoc. El mismo estuvo conformado por médicos neumonólogos pediátricos con desempeño en Bogotá, Colombia. Se realizó una primera ronda de preguntas en torno a probabilidades de pasar de un estado de salud a otro en distintos contextos clínicos y respecto a la utilización de recursos en cada caso. Posteriormente se analizaron las respuestas y se procedió a una segunda ronda de preguntas para definir los resultados. Estos fueron los utilizados para poblar el modelo Markov. Finalmente, el mismo fue calibrado según el trabajo de Lemanske y col.(22) que evaluó en un mismo ensayo clínico controlado y aleatorizado los tres principales grupos terapéuticos (ABAP, ARLT y CI). Las probabilidades de transición utilizadas para cada estrategia terapéutica luego de la calibración del modelo se muestran en las tablas 3 a 5.

5.6 Otros desenlaces

Para evaluar otros desenlaces en el estudio de costo-efectividad así como en el de costo-utilidad, se incorporaron al modelo los días libres de síntomas y la calidad de vida de cada estado de salud (ver Tabla 6). Los valores utilizados fueron los mismos para el caso del subgrupo de menores de cinco años y mayores de cinco.

Días libres de síntomas

En base a las definiciones de los estados de salud y su nivel de síntomas, así como datos de la literatura de la duración de los mismos se incorporó

una cantidad de días libres de síntomas para cada uno de los estados (ver Tabla 6).

Calidad de Vida - Utilidades

Los resultados de este componente se reportan para cada grupo en semanas ajustadas por calidad de vida (SACV; en inglés QALWs).

Se realizó una búsqueda de estudios en PubMed en Febrero de 2012 utilizando la siguiente estrategia de búsqueda:

(Quality-Adjusted Life Years[Mesh] OR QALY*[tiab] OR Adjusted Life[tiab] OR Quality-Adjusted[tiab]) AND (Asthma[Mesh] OR Asthma*[tiab]) AND (Child[Mesh] OR children[tiab]).

Tabla 6. Ponderaciones de preferencias/utilidades y días libres de síntomas para los distintos estados de salud

Estado de Salud	Parámetro utilizado	DS**** /Rango	Instrumento / Fuente
Utilidades			
Control Satisfactorio	0,9	0,12	HUI 3* / Mittman 1999
Control Subóptimo	0,79	0,10	SG** / Chiou 2005
Exacerbación Ambulatoria	0,70	0,07	SG** / Chiou 2005
Exacerbación Hospitalizada	0,28	0,04	SG** / Chiou 2005
Falla de tratamiento	0,79	0,10	***

* HUI-3: Health Utility Index 3; ** Método Standard Gamble; *** se asume valores similares a control subóptimo; **** en los casos en los que no se reportó en la fuente original el DS/rango se asumió una magnitud relativa similar al que si reporta (control satisfactorio).

Días libres de síntomas por semana			
Control Satisfactorio	6	5-7	(7,8,16,22)
Control Subóptimo	4	3-5	(7,8,16,22)
Exacerbación Ambulatoria	2	1-3	(7,8,16,22)
Exacerbación Hospitalizada	0	0-2	Asunción autores y expertos locales

Falla de tratamiento	4	3-5	Asunción autores y expertos locales
----------------------	---	-----	-------------------------------------

* HUI-3: Health Utility Index 3; ** Método Standard Gamble; *** se asume valores similares a control subóptimo; **** en los casos en los que no se reportó en la fuente original el DS/rango se asumió una magnitud relativa similar al que si reporta (control satisfactorio).

El resultado de la búsqueda arrojó 27 estudios, uno de ellos una revisión sistemática de utilidades de salud en poblaciones adultas y pediátricas para diferentes condiciones de salud, incluida el asma. De esta fuente se obtuvo la información de utilidades para el presente estudio.(28) De los 77 estudios relevados que incluyeron reporte de utilidades en asma, solamente seis incluían población pediátrica. Se seleccionaron los más adecuados, en base a similitudes de estados de nuestro modelo con descripción de la severidad del asma para poder mapearlos. (ver Tabla 6)

Estimación de los costos

En el análisis fueron considerados los costos médicos directos, tanto aquellos asociados a los medicamentos como los relativos a las prácticas de atención (consultas generales, especializadas, espirometrías, radiología, laboratorio, traslados y hospitalización) para los distintos estados evaluados. La perspectiva adoptada fue la social restringida, según recomendación de la guía metodológica del Ministerio de la Protección Social de Colombia.(15) Los costos fueron expresados en pesos

colombianos año 2010 (tasa de cambio: 1 dólar estadounidense = \$1.925,86 pesos colombianos).(29)

Para la estimación de los valores de las consultas y demás prácticas, según los códigos de la Clasificación Única de Procedimientos en Salud (CUPS), se relevaron las bases de datos 2010 aportadas por el Ministerio de la Protección Social de Colombia. Las mismas incluyen los consumos y valores de los Códigos CIE 10 (Clasificación Internacional de Enfermedades, décima edición) relevantes para el estudio: asma predominantemente alérgica (J450), asma no alérgica (J451), asma mixta (J458), asma no especificada (J459), y estado asmático (J46X). Las bases incluyeron tanto los datos del Régimen Contributivo como del Régimen Subsidiado para todos los niños menores de 11 años con consumos en 2010. Como en la mayoría de los costos no había diferencias relevantes en los costos unitarios (Base de MSAL CUPS y Base de drogas) entre el régimen subsidiado y el contributivo, se utilizó para el análisis el dato del costo promedio. Para cumplir con las normativas vigentes las bases no contenían información que permitiera rastrear a las personas o al asegurador.

Los costos unitarios de los medicamentos fueron calculados en base al Listado de Precios Promedio y Unidades en la Cadena de Comercialización de Medicamentos del Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED) del Ministerio de la Protección Social de la República de Colombia.(9)

Para la estimación del consumo de recursos promedio se realizó un ejercicio de validación y consenso de expertos (tipo Delphi) con un panel de 10 expertos colombianos los cuales opinaron sobre el consumo de medicamentos y las tasas de uso para cada uno de los estados. Con estos datos se estimó el costo de cada estado según se exhibe en Tabla 7.

Tabla 7: Uso de los recursos y costos de los estados de salud (en pesos colombianos, 2010)

Estado de Salud	Control Satisfactorio (Anual)	Control Subóptimo (Mensual)	Exacerbación Ambulatoria (Episodio)
USO DE RECURSOS			
Consulta médico general	1,8	1,8	1,0
Consulta médico especialista	1,6	0,8	0,6
Consulta al servicio de Urgencias (no incluye otras prácticas ámbito urgencias)	0,5	1,1	1,6
Espirometría	0,8	0,2	0,1
Dosis beta 2 acción corta	560 mcg/día 1,0 día	840 mcg/día 4,5 días	1310 mcg/día 6,3 días
Dosis corticoides sistémico	NC	NC	20 mg/día 5 días
COSTOS			
Consulta médico general	\$59.234,82	\$59.234,82	\$32.908,23
Consulta médico especialista	\$86.392,56	\$43.196,28	\$32.397,21
Consulta al servicio de Urgencias (no incluye otras prácticas ámbito	\$36.723,20	\$80.791,04	\$117.514,25

urgencias)			
Espirometría	\$19.585,40	\$4.896,35	\$2.448,18
Dosis beta 2 acción corta	\$7.136,61	\$92.337,39	\$201.603,30
Dosis corticoides sistémico	NC	NC	\$90,72
Otros costos (radiología, laboratorio, traslados)	NC	NC	\$50.377,81
COSTOS TOTALES	\$209.072,58	\$280.455,88	\$437.339,69
COSTOS TOTALES POR SEMANA	\$4007,52	\$62.323,53	\$437.339,69

Para las formas farmacéuticas y dosis utilizadas se recurrió a la información aportada por expertos locales y la revisión de la literatura (21). El valor de las distintas intervenciones así como su tasa de uso diaria se exhiben en la Tabla 8. Las tasas de uso están expresadas en valores diarios así como el costo diario de la intervención en pesos colombianos 2010/2011.

Tabla 8: Tasas de utilización y costos de las intervenciones

Intervenciones	Beclometasona dipropionato de 250 mcg, por 200 dosis	Beclometasona + Montelukast oral de 5 mg	Beclometasona + Beta-2 agonsita de acción prolongada (Salmeterol/fluticasona en concentraciones de 50/250 mcg)
Tasa de uso	2 puffs	2 puffs + 4mg	2 puffs + 2 puffs

diario			
Costo diario	\$1.111,56	\$3295,77	\$10.310,64

Luego de observar que los costos no variaron en forma significativa entre el subgrupo de mayor y de menor edad, se consensuó con la Sociedad de Neumología Pediátrica utilizar los mismos costos para ambos subgrupos, exceptuando el costo del tratamiento del montelukast, que se indica en base al peso del niño, por lo que la dosis varía.

En base a ello se modificó la dosis en base al peso promedio de los niños colombianos de dicho rango etario. Aunque resulta algo contraintuitivo, el tratamiento con menor dosis de montelukast resulta más costoso, ya que la presentación de 4 mg es significativamente más costosa que la de 5 mg.

- ***Población***

Cohorte hipotética de 10.000 niños de 5 a 11 años con asma leve-moderado no controlado con dosis bajas de esteroides inhalados. En el caso del análisis de menores de cinco años, la cohorte es en dicho grupo etario.

- ***Perspectiva***

La perspectiva adoptada fue la “social restringida” (perspectiva del financiador más gasto de bolsillo del paciente del tratamiento médico), según recomendación de la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano.(15)

- ***Tasa de descuento Anual***

Dado que el máximo horizonte temporal considerado es un año, no se aplica ninguna tasa de descuento en el modelo.

- ***Análisis de sensibilidad***

Se realizó un análisis de sensibilidad determinístico univariado y tipo Tornado para mostrar el impacto de los valores posibles de cada variable y la importancia relativa de cada una de ellas en la incertidumbre general del modelo.

En el presente reporte se utilizó para el análisis determinístico un rango de variación de +/- 20% de los parámetros, teniendo en cuenta el rango habitual de variabilidad de los parámetros incorporados.

Con los parámetros más influyentes se realizó un análisis probabilístico. La elección de las distribuciones y sus parámetros se realizó en base a la bibliografía utilizada como fuente de los mismos.

- ***Regla de decisión***

Las estrategias "dominadas" ya sea en forma clásica (estrategia más cara y menos efectiva) o extendida (estrategia menos costo-efectiva que los comparadores) fueron descartadas. En el estudio de costo-efectividad, se reporta la RCEI (razón de costo-efectividad incremental) de los costos adicionales por unidad de beneficio adicional (exacerbaciones, hospitalizaciones, etc.) de las estrategias no dominadas.

En el caso del estudio de costo-utilidad se reporta la RCEI de los costos adicionales por QALW ganada. Para estimar si es costo-útil, se utilizó la recomendación de la Comisión de Macroeconomía y Salud de la Organización Mundial de la Salud, que considera muy costo-efectiva una estrategia cuando la RCEI es igual o menor a 1 producto interno bruto per cápita (PBI) por AVAD ganado, costo-efectiva si está entre 1 y 3, y no

costo-efectiva si es mayor a 3. (30). En esta evaluación se utilizó un PBI per cápita de 6.240 dólares* a valores de 2010 lo que equivale a 10.983.024 COP (1762 COP = 1 USD) (29)

Para calcular el valor umbral a ser utilizado en nuestra evaluación es necesario dividirlo por las 52 semanas que se encuentran en un año ya que en este estudio el desenlace evaluado es semanas de vida ajustadas por calidad. De esta manera obtenemos un valor de 634.000 COP equivalente a un umbral de 3PBI per cápita por QALW.

*(<http://datos.bancomundial.org/indicador/NY.GDP.PCAP.CD>)

- Resultados

Se divide la presentación de resultados en los dos grupos etarios evaluados (menores de 5 años y 5 a 11 años)

6.1 Población de 5 a 11 años

En la Tabla 9 se reportan los resultados promedio de las tres estrategias comparadas, tanto en relación a costos como a los diferentes desenlaces evaluados.

Tabla 9. Valores promedios de costo y desenlaces

Opción terapéutica	Costo	Exacerbación	Internación	DLE	QALW	Falla tto
Aumentar CI	\$590.344	0,2218	0,0061	56,4	9,94	0,0545
CI dosis bajas + ABAP	\$666.830	0,1425	0,0061	56,7	9,96	0,0247
CI dosis bajas + ARLT	\$622.192	0,2037	0,0061	56,2	9,93	0,0727

*Las estrategias no están ordenadas ni por costos ni por efectividad.

En las siguientes tablas, se presentan los resultados desagregados, con el análisis de la costo-efectividad incremental de las estrategias no dominadas para los distintos desenlaces evaluados.

Se observa que no hay grandes diferencias en semanas de vida ajustadas por calidad (QALWs) para las distintas intervenciones evaluadas, aunque si existen algunas diferencias en los costos (Tabla 10).

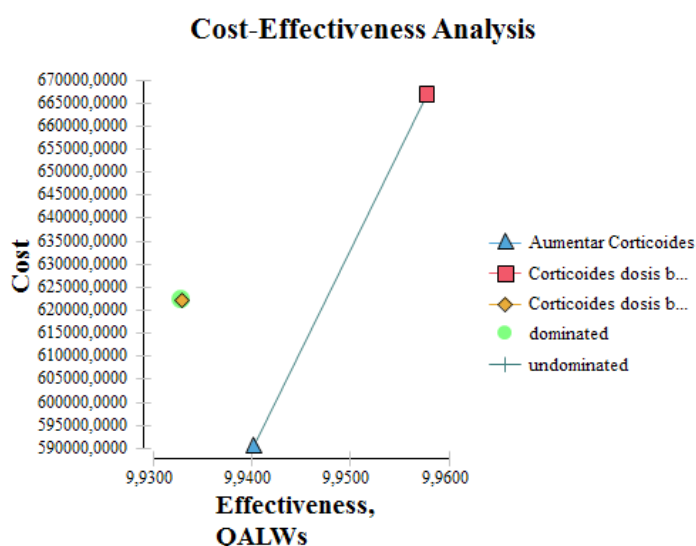
Tabla 10. Semanas de vida ajustadas por calidad (Quality adjusted life weeks)

Estrategia	Efecto	DE	Costo	DC	RCEI
Aumentar CI	9,94	0	\$590.344	0	0
CI + ARLT	9,93	-0,0073	\$622.192	\$31.848	Dominado
CI + ABAP	9,96	0,01752	\$666.830	\$76.485	\$4.366.343

* ordenadas por costo creciente

Se observa en el gráfico N° 2 que la asociación de CI+ALRT es más costosa y menos efectiva que el incremento de CI por lo que se encuentra dominada (diamante en el gráfico).

Gráfico 2. Desenlace QALW - Plano de costo efectividad



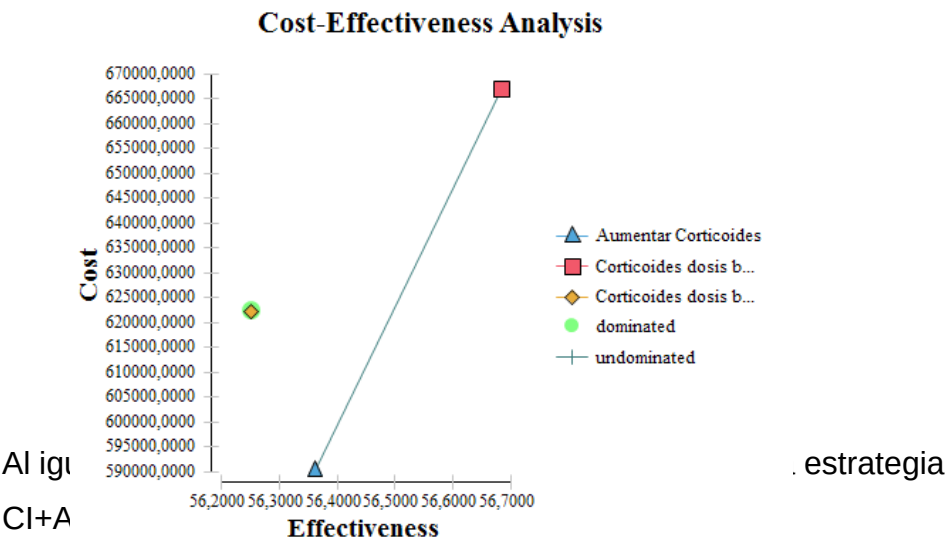
En relación a los días libres de síntomas se observan valores similares a los obtenidos para el desenlace semanas de vida ajustadas por calidad (QALWs) (Ver Tabla 11).

Tabla 11. Desenlace días libres de síntomas (DLS)

Estrategia	Efecto	DE	Costo	DC	RCEI
Aumentar CI	56,4	0	\$590.344	0	0
CI + ARLT	56,2	-0,1099	\$622.192	\$31.848	Dominad o
CI + ABAP	56,7	0,32083	\$666.830	\$76.485	\$238.399

* ordenadas por costo creciente

Gráfico 3. Desenlace días libres de síntomas (DLS) – Plano de costo efectividad



Con respecto a las exacerbaciones se observa que la estrategia más efectiva es la asociación de CI+ABAP (Tabla 12) siendo también esta estrategia la más costosa.

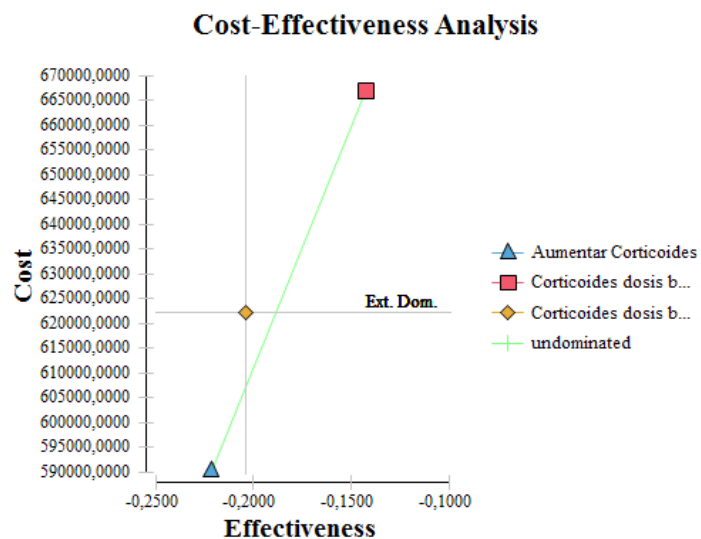
Tabla 12. Desenlace exacerbaciones

Estrategia	Efecto	DE	Costo	DC	RCEI
Aumentar CI	0,2218	0	\$590.34 4	0	0
CI + ARLT	0,20372	Dominad o	\$622.19 2	Dominad o	Dominado
CI + ABAP	0,14254	0,07926	\$666.83 0	\$77.486	\$977.618

* ordenadas inicialmente por costo

Al representar el desenlace exacerbaciones en el plano de costo efectividad (Gráfico 4), se observa que la estrategia CI+ALRT se encuentra dominada en forma indirecta, es decir la costo efectividad incremental al pasar de CI a CI+ALRT es mayor que al pasar de CI a CI+ABAP.

Gráfico 4. Desenlace exacerbaciones – Plano de costo efectividad



No se observan diferencias con respecto a las hospitalizaciones (Tabla 13), por lo que en este caso sólo el costo influye en la costo efectividad

incremental, comportándose para este desenlace como un análisis de costo beneficio. Por lo que no se calcula una razón de costo efectividad incremental (RCEI).

Tabla 13. Desenlace Hospitalizaciones

Estrategia	Efecto	DE	Costo	DC	RCEI
Aumentar CI	0,0061	0	\$590.344	0	-
CI + ARLT	0,0061	0	\$622.192	\$31.848	-
CI + ABAP	0,0061	0	\$666.830	\$76.485	-

* ordenadas inicialmente por costo, no se estima la razón de costo efectividad incremental.

En la Tabla 14, se pueden observar los resultados para el desenlace falla de tratamiento. Se observa que la estrategia CI+ALRT es la que tiene la más alta tasa de fallos de tratamiento. Quedando dominada por la estrategia CI que tiene menor tasa de fallos y menor costo.

Tabla 14. Desenlace falla de tratamiento

Estrategia	Efecto	DE	Costo	DC	RCEI
Aumentar CI	0,0545	0	\$590.344	0	0
CI + ARLT	0,0727	Dominada	\$622.192	Dominada	Dominada
CI + ABAP	0,0247	0,0298	\$666.830	\$76.486	\$2.566.644

* ordenadas por costo

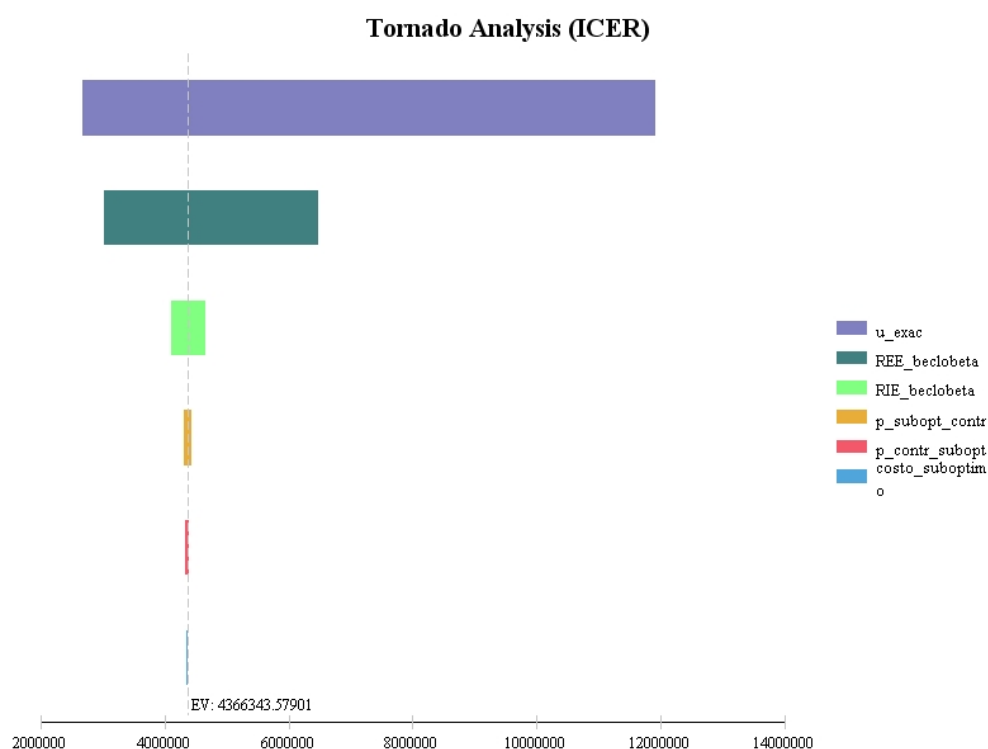
Análisis de Sensibilidad

Se realizó un análisis de sensibilidad determinístico de tipo Tornado para evaluar cuáles eran las variables más influyentes en la costo-efectividad de los tratamientos. Para esto se realizaron inicialmente análisis univariados de

todos los parámetros y se seleccionaron aquellos más influyentes para ser incluidos en el análisis de tornado que se presenta a continuación.

Se grafica la variación en la razón de costo efectividad entre aumentar CI vs CI dosis baja + ABAP. Se observa que el parámetro más influyente es la utilidad del estado exacerbación, aunque ninguno modificó el resultado dado que de todas maneras este queda por encima del umbral de 634.000 COP por semana de vida ajustada por calidad (QALWs) (Ver gráfico 5).

Gráfico 5 – Análisis de Tornado

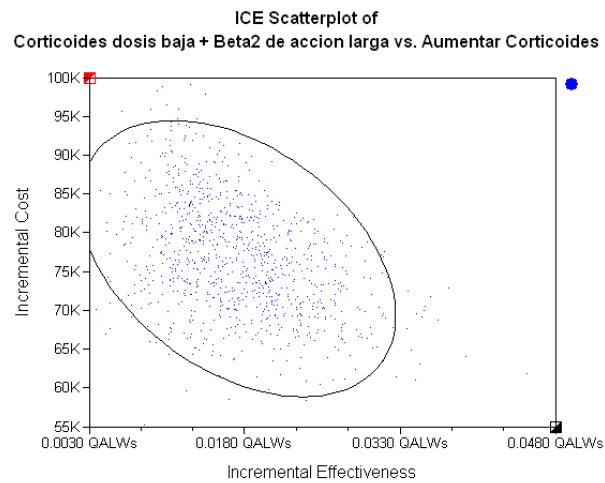


Adicionalmente se realizó un análisis probabilístico con las dos variables más influyentes en el análisis de tornado (utilidad en exacerbaciones y riesgo de exacerbaciones en la rama CI+ABAP).

Se utilizó una distribución beta tanto para la utilidad en exacerbaciones como para el riesgo de exacerbaciones en la rama CI+ABAP. Se observa

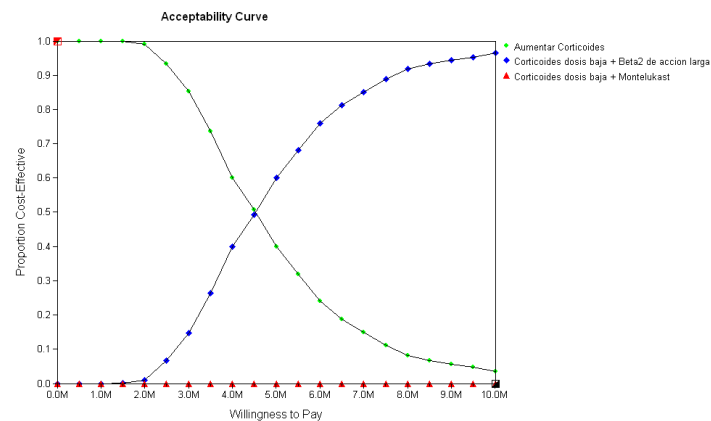
en el Gráfico 6 la variación de efectividad entre las dos estrategias evaluadas (las dos no dominadas) en el eje X y su correspondiente variación en costos en el eje Y.

Gráfico 6 – Scatter Plot de costo efectividad.



A su vez se confeccionó una curva de aceptabilidad (Gráfico 7), donde se observa que la estrategia CI+ARLT se encuentra dominada y la estrategia CI+ABAP sería sólo costo efectiva si el umbral de voluntad de pago es mayor a \$4.400.000 pesos colombianos por QALW.

Gráfico 7 – Curva de aceptabilidad



Horizonte temporal 1 año

Adicionalmente se generó un escenario con un horizonte temporal de 1 año. Se presentan a continuación los resultados promedio para costos y beneficios de todos los desenlaces. (Tabla 15).

Tabla 15. Escenario horizonte temporal 1 año. Población mayor de 5 años. Valores promedio

Opción terapéutica	Costo	Exacerbación	Internación	DLE	QALW	Falla tto
Aumentar CI	\$2.340.007	0,9053	0,0265	251,12	43,45	0,2382
CI dosis bajas + ARLT	\$2.479.607	0,8318	0,0265	250,64	43,42	0,3173
CI dosis bajas + ABAP	\$2.674.905	0,5815	0,0265	252,59	43,53	0,1088

*Ordenados por costo creciente

Se observa que excepto en el desenlace exacerbaciones, en el resto de los desenlaces la estrategia CI+ARLT se encuentra dominada en forma completa por la estrategia aumentar CI, dado que esta es menos costosa y más efectiva. Al evaluar en forma específica el desenlace exacerbaciones se observa que la misma (CI+ARLT) se encuentra dominada en forma débil, donde se observa un valor similar al observado para el horizonte temporal de 3 meses.(Tabla 9)

Tabla 16. Desenlace exacerbaciones – horizonte temporal 1 año

Opción terapéutica	Efecto	DE	Costo	DC	RCEI
Aumentar CI	0,9053	-	\$2.340.007	-	-
CI dosis bajas + ARLT	0,8318	Dominada	\$2.479.607	Dominada	Dominada
CI dosis bajas + ABAP	0,5815	0.3238	\$2.674.905	334898	\$1.034.274

*Ordenadas por costo creciente

6.2 Población menor de 5 años

Como se mencionó previamente, en este subgrupo las principales diferencias con respecto al grupo de 5 a 11 años son las siguientes:

- No se recomienda ABAP, por lo que se elimina del modelo dicha estrategia
- La única diferencia que existe entre ambos subgrupos es la dosis de ARLT, como se mencionó anteriormente con su correspondiente diferencia en los costos de la misma.

Se consideró un valor de 4.551,90 COP por día para el tratamiento de CI+ARLT (9), manteniéndose los mismos costos para el resto de los parámetros.

Todo el resto de la estructura y variables del modelo es igual al del subgrupo de 5 a 11 años. Se reportan a continuación los resultados para los distintos desenlaces.

Tabla 17. Resultados en el caso base menores de 5 años. Valores promedio de costos y beneficios para los distintos desenlaces.

Opción terapéutica	Costo	Exacerbación	Internación	DLE	QALW	Falla tto
Aumentar CI	\$590.344	0,2218	0,0061	56,4	9,94	0,0545
CI dosis bajas + ARLT	\$637.168	0,2037	0,0061	56,2	9,93	0,0727

Se observa que CI+ARLT son más costosos que la estrategia CI y que los mismos se encuentran dominados para los desenlaces DLE, Internación, QALW y Falla tto debido a que su efectividad con respecto a los mismos es menor.

Se presentan a continuación los resultados en relación a las exacerbaciones, donde CI+ARLT no se encuentra dominado.

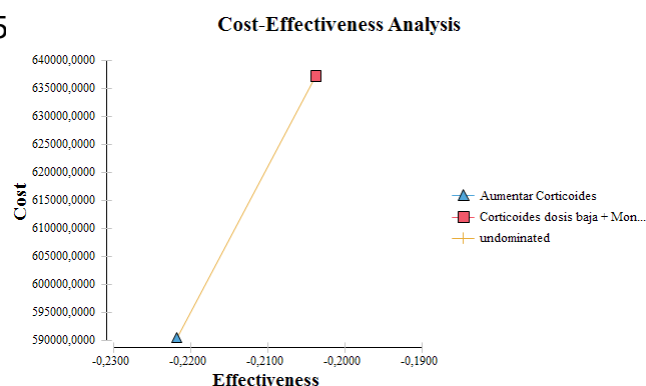
Tabla 18. Tabla desenlace exacerbaciones en menores de 5 años

Estrategia	Efecto	DE	Costo	DC	RCEI
Aumentar CI	0,2218	0	\$590.344	0	0
CI + ARLT	0,2037	0,01808	\$637.168	\$46.823	\$2.590.435

*ordenadas inicialmente por costo

Se observa a continuación en el gráfico 8 el plano de costo efectividad para CI+ARLT comparado con el aumento de CI.

Gráfico 8. Plano de costo efectividad desenlace exacerbaciones – menores de 5

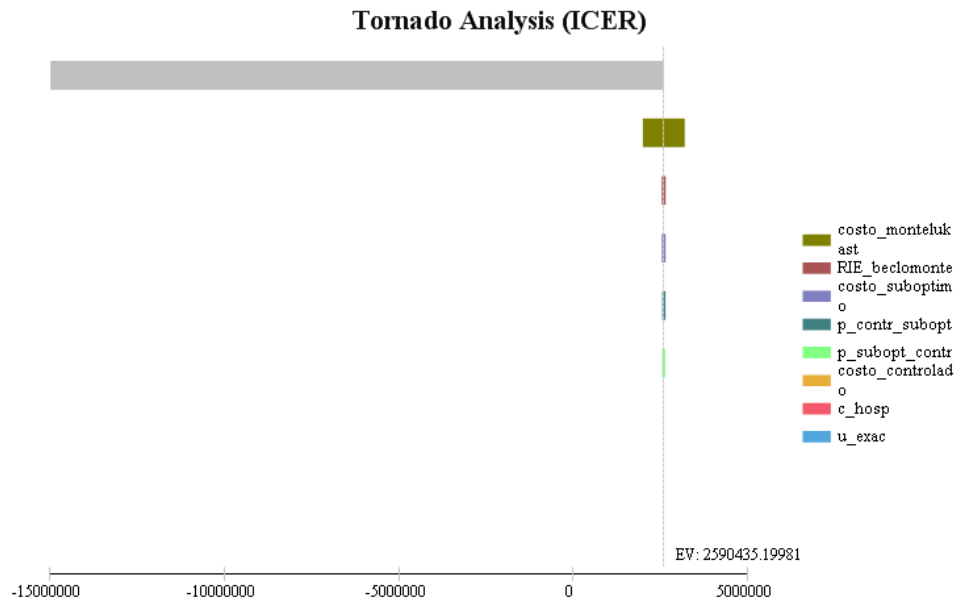


Análisis de Sensibilidad

Se realizó un análisis de sensibilidad determinístico de tipo Tornado para evaluar cuáles eran las variables más influyentes en la costo-efectividad de los tratamientos, aplicando una metodología similar a la descrita para el grupo de 5 a 11 años.

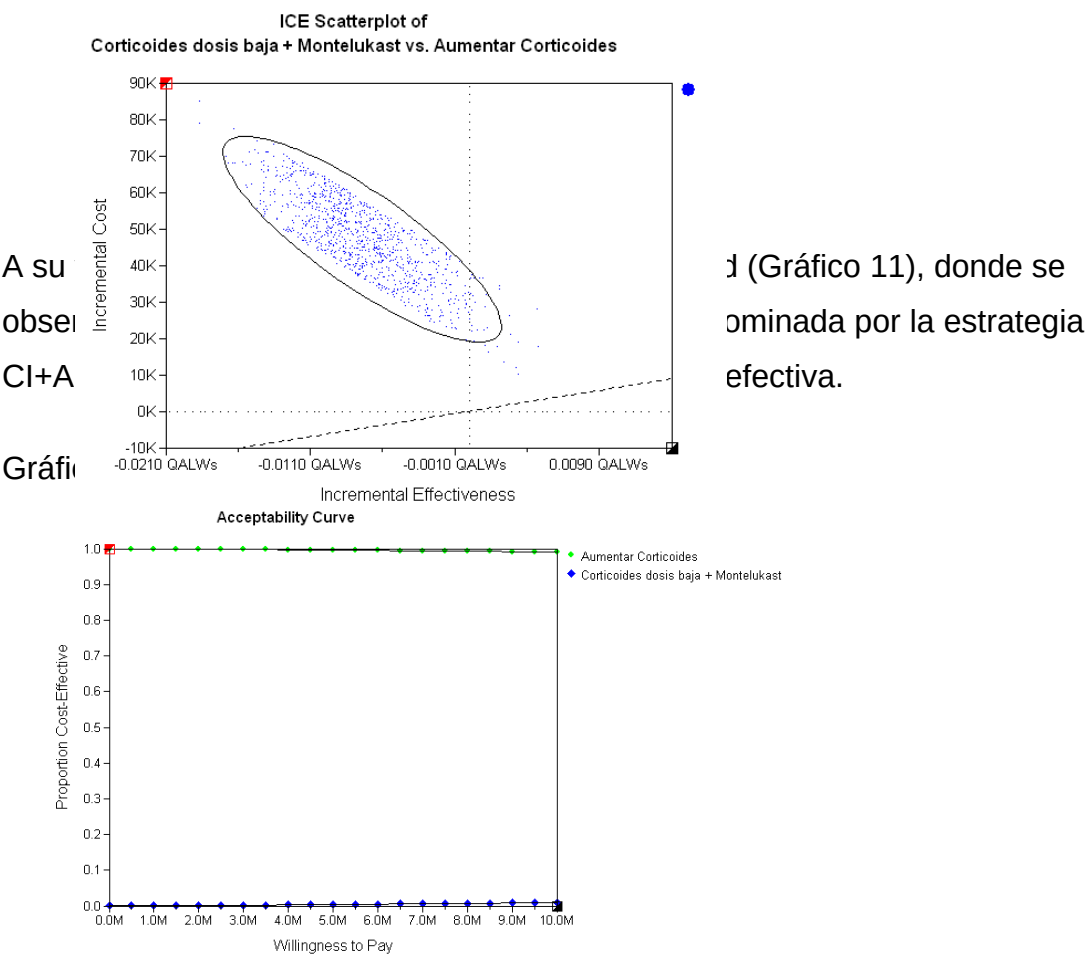
Se grafica la variación en la razón de costo efectividad entre aumentar CI vs CI + ARLT. Se observa que el parámetro más influyente es el riesgo de exacerbación de la rama CI, aunque los resultados fueron robustos, dado que la variación en el ICER fue hacia menos costo efectivo, por lo que no se modifican las conclusiones.

Gráfico 9. Análisis de sensibilidad Tornado (valor umbral utilizado \$634000)



Adicionalmente se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico en la población menor de 5 años, en el horizonte temporal 12 semanas. Se incluyeron las dos variables más influyentes que fueron el riesgo de exacerbación en la rama beclometasona solamente y el costo de montelukast para la realización de un análisis probabilístico. Se eligió una distribución beta para el riesgo de internación y una distribución log normal para el costo del montelukast. Se observa en el Gráfico 10 a continuación la variación de efectividad vs la variación de costos para las estrategias. En el mismo se puede observar que la estrategia aumentar corticoides es siempre menos costosa que la estrategia CI+ALRT y casi siempre más efectiva. Quedando siempre todas las simulaciones por encima del umbral de pago de 634.000 pesos colombianos por QALW.

Gráfico 10 – Scatter Plot de costo efectividad.



d (Gráfico 11), donde se
ominada por la estrategia
efectiva.

Horizonte temporal 1 año

Adicionalmente se generó un escenario con un horizonte temporal de 1 año.
Se presentan a continuación los resultados promedio para costos y
beneficios de todos los desenlaces.

Tabla 19. Horizonte temporal 1 año –Población menor de 5 años – valores promedios

Opción terapéutica	Costo	Exacerbación	Internación	DLE	QALW	Falla tto
Aumentar CI	2340007	0,9053	0,0265	251,12	43,45	0,2383
CI dosis bajas + ARLT	2544499	0,8318	0,0265	250,64	43,42	0,3173

Al igual que se observó en el horizonte temporal de 3 meses (Ver Tabla 17) se observa que el aumento de CI domina a la estrategia de CI+ARLT en todos los desenlaces excepto en exacerbaciones evitadas.

Se presentan a continuación los resultados para el desenlace exacerbaciones evitadas.

Tabla 20. Escenario menores de 5 años, horizonte temporal 1 año, desenlace exacerbaciones

Estrategia	Efecto	DE	Costo	DC	RCEI
Aumentar CI	0,90533	0	\$2.340.007	0	0
CI + ARLT	0,8318	0,07353	\$2.544.499	\$204.492	\$2.781.069

Como se puede observar los resultados son cualitativamente similares a los resultados del caso base.

• Discusión

El presente estudio reporta la conducción de una evaluación económica de las estrategias de manejo en asma pediátrica, en niños que no se encuentran controlados con el manejo del escalón terapéutico 2 (corticoides inhalatorios a bajas dosis junto con agonistas beta 2 a demanda).

Las evaluaciones económicas permiten combinar información tanto sobre costos como de efectividad de distintas intervenciones, y comparar su eficiencia relativa. Al resumir estos dos aspectos fundamentales, son una

herramienta muy importante a la hora de la toma de decisiones, para optimizar los resultados que se pueden conseguir con recursos limitados.

(14)

Las mismas fueron llevadas a cabo dentro del contexto del proceso iniciado por el Ministerio de Salud y financiado por la agencia financiadora nacional (COLCIENCIAS), que apunta a la realización de Guías de Atención Integrales (GAI) de problemas prioritarios de salud. (15)

La guía metodológica para la conducción de las GAI contempla explícitamente un componente de evaluación económica (ya sea de revisión y adaptación de estudios o de conducción de estudios de novo) para las preguntas prioritarias para el grupo de conducción de la GAI (en este caso la Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica) para poder ayudar a una toma de decisiones de asignación de recursos más eficiente y basada en la evidencia. También determina la metodología a seguir en el caso de conducir una evaluación económica, que fue tenida en cuenta para informar el caso de referencia del presente trabajo.

Luego de la priorización y selección de la pregunta de investigación y los compradores a evaluar para los dos grupos etarios (niños menores de 5 y de 5 a 11 años), se realizó y consensuó el diseño del modelo de transición de estados (de tipo Markov), y luego se condujo una revisión sistemática de la literatura para obtener los parámetros a incorporar en el modelo, tanto los epidemiológicos, de efectividad, de calidad de vida, de consumo de recursos y costos.

Como muchos de los datos de la literatura no provenían de Colombia, o no existían datos locales de algunos de los parámetros (por ejemplo probabilidad de internación en un niño con una exacerbación ambulatoria, patrones de tratamiento de los diferentes estados de salud), se realizó un ejercicio de consenso con un grupo local de expertos colombianos tipo

panel Delphi modificado. Esto fortalece la utilidad para la toma de decisiones local a nivel de Colombia.

El presente estudio seleccionó los comparadores en base a las opciones que cuentan con datos de efectividad en niños que no responden a dosis bajas de corticoides inhalados: en los menores de cinco años comparó el aumento de la dosis de corticoides inhalados vs. la combinación de corticoides a bajas dosis más un inhibidor de receptor de leucotrienos; en niños de 5 a 11 años se agregó una estrategia adicional, los agonistas beta adrenérgicos de acción prolongada. Este estudio responde por lo tanto la pregunta de la costo-efectividad comparativa de las distintas estrategias del paso 3 de tratamiento entre sí. Es por ello que el presente estudio no intenta evaluar la costo-efectividad del paso 3 vs. el paso previo.

Las conclusiones principales del presente estudio son las siguientes: las diferencias de efectos fueron pequeñas entre las diferentes estrategias, y las diferencias de costos fueron más significativas.

Población de 5 a 11 años

La estrategia ABAP fue la más efectiva, aunque los beneficios frente a los CI y los ARLT fueron muy pequeños en relación tanto al desenlace principal (semanas ajustadas por calidad), en DLE, y pequeños en cuanto a exacerbaciones y fallas terapéuticas. No hubo diferencias entre las mismas en lo que respecta a la prevención de hospitalizaciones por asma.

Por otra parte, las diferencias en costos fueron mayores, resultando el aumento de corticoides la estrategia menos costosa, seguida de la combinación con ARLT y luego su combinación con ABAP.

Los ARLT resultaron en general "dominados" (fueron menos beneficiosos y más costosos) que los CI, por lo que la elección de estrategias potencialmente costo-efectivas los excluye.

Cuando se realiza la comparación entre los CI (estrategia menos costosa y levemente menos beneficiosa) con los ABAP, se observa que el costo por beneficio ganado no resulta costo-efectivo, ya que para obtener esa pequeña diferencia de beneficios hace falta incrementar los costos muy significativamente.

Para evaluar si una tecnología es costo-efectiva, se debe contar con una regla de decisión, para conocer los valores de costo-efectividad incremental a los que se considera que la tecnología es costo-efectiva o no. Nosotros utilizamos la regla de decisión más difundida en nuestros países, sugerida por la Comisión de Macroeconomía y Salud de la OMS (30), en la que dice que una tecnología es costo-efectiva si el costo por año de vida ajustado por discapacidad ganado (AVAD) está entre 1 y 3 Productos Internos Brutos (PIB) per cápita.

Tomando esta regla de decisión, los ABAP no resultaron costo-efectivos para el tratamiento del paso 3 del asma en relación al aumento de los CI en el análisis del caso base. En los diferentes análisis de sensibilidad llevados a cabo, las conclusiones resultaron robustas. Los ABAP no resultaron costo-efectivos, y su razón de costo-efectividad incremental siempre resultó estar por encima del umbral definido de costo-efectividad.

Población de menores de 5 años

La principal diferencia en este grupo etario radica en que los ABAP no se indican por razones de seguridad. Es por ello que las únicas estrategias a comparar fueron el aumento de los CI vs. los ARLT.

Los resultados fueron cualitativamente similares. Los ARLT resultaron para la mayoría de los desenlaces menos beneficiosos y más costosos, por lo que resultaron dominados y no serían una alternativa costo-efectiva. Los resultados también fueron robustos y se mantuvieron en el análisis de sensibilidad realizado.

Las principales fortalezas del estudio son las siguientes: definición clara de la pregunta y los comparadores a evaluar, elección de un modelo de transición de estados adecuado para reflejar la historia natural de esta patología, revisión sistemática de la evidencia complementada con métodos explícitos de relevamiento de datos adaptados a la situación colombiana, utilización de datos secundarios locales de costo y consumo de recursos, análisis de la robustez de los resultados, medición de diferentes tipos de desenlaces, adecuada calibración del modelo con datos de la literatura y de expertos colombianos.

Algunas limitaciones del presente estudio incluyen el horizonte temporal elegido para el caso base, basarse exclusivamente en datos de efectividad comparativa directa entre las estrategias, y la exclusión del cambio de tratamiento (switch) ante las fallas terapéuticas, la exclusión de efectos adversos de las estrategias. En cuanto al horizonte temporal de 12 semanas, este fue considerado adecuado como período de seguimiento inicial, y debido a que es el tiempo de seguimiento de la mayoría de los ensayos clínicos de eficacia. De todos modos, realizamos un análisis de un escenario extrapolando los resultados a un año, no hallando diferencias relevantes en las conclusiones del estudio. En cuanto a datos de efectividad, se priorizó la evidencia comparativa entre las estrategias. Una síntesis global de la evidencia, a través de una revisión sistemática que incluya comparaciones indirectas, puede ser una alternativa, que estaba fuera de los alcances del presente estudio. Los efectos adversos se excluyeron debido a que las revisiones sistemáticas existentes no sustentan una diferencia relevante y sostenida entre las estrategias evaluadas. Los cambios de tratamientos fueron excluidos por no ser el objetivo del estudio evaluar la secuencia de tratamientos, sino la elección inicial del paso 3. Por otro lado, tampoco suelen incluirse en las evaluaciones económicas evaluadas.

- **Conclusiones**

Finalmente, la presente evaluación económica de los diferentes tratamientos de paso 3 para niños colombianos con asma no controlada con corticoides inhalatorios a bajas dosis, concluye que la diferencia en los diferentes desenlaces evaluados es en general pequeña entre los CI, los ABAP y los LTRA. Debido a la diferencia significativa de costos de los ABAP y los ARLT en relación a los CI, estas estrategias no resultaron costo-efectivas. Los resultados fueron robustos tanto en el análisis determinístico como probabilístico en ambos subgrupos etarios.

Los ARLT resultaron en general similares o inferiores a los CI, mientras que en el caso de los ABAP hubo pequeños beneficios en relación al resto (en los niños de 5 a 11 años).

De todos modos es importante señalar que las evaluaciones económicas y la costo-efectividad son herramientas para ayudar a la toma de decisiones, y un criterio a valorar junto con otros criterios de valoración social a nivel local, como por ejemplo consideraciones de equidad, de impacto presupuestario, de magnitud del beneficio, de carga de enfermedad o de disponibilidad o existencia de tratamientos.

• Referencias

1. World Health Organization. Asthma Fact sheet N°307. 2011.
2. Mallol J. El asma en niños de América Latina. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2004;32(03):100–3.
3. Vergara C, Caraballo L. Algunas características epidemiológicas del asma en una región tropical. *Rev. colomb. neumol*. 1995;7(4):187–91.
4. Nogueira K, Silva J, Lopes C. Quality of life of asthmatic adolescents: assessment of asthma severity, comorbidity, and life style. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85(6):523–30.
5. Cisneros C, García-Río F, Romera D, Villasante C, Girón R, Ancochea J. Bronchial reactivity indices are determinants of health-related quality of life in patients with stable asthma. *Thorax*. 2010;65(9):795–800.
6. Ferraris F, et al. Utilización de recursos y costos médicos directos de las enfermedades crónicas en una población pediátrica argentina. *Arch Argent Pediatr*. 2011;109(3):213–8.
7. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2010.
8. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. 2007.
9. Ministerio de la Protección Social de la República de Colombia. Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED). Listado de Precios Promedio y Unidades en la Cadena de Comercialización de Medicamentos [Internet]. [cited 2012 Apr 1];Available from: [http://www.minproteccionsocial.gov.co/salud/Paginas/Sistema de Informaci%C3%B3n de Precios de Medicamentos.aspx](http://www.minproteccionsocial.gov.co/salud/Paginas/Sistema%20de%20Informaci%C3%B3n%20de%20Precios%20de%20Medicamentos.aspx)
10. 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.

11. Kondo N, Katsunuma T, Odajima Y, Morikawa A. A randomized open-label comparative study of montelukast versus theophylline added to inhaled corticosteroid in asthmatic children. *Allergol Int.* 2006;55(3):287–93.
12. Gappa M, Zachgo W, von Berg A, Kamin W, Stern-Strater C, Steinkamp G. Add-on salmeterol compared to double dose fluticasone in pediatric asthma: a double-blind, randomized trial (VIAPAE). *Pediatr Pulmonol.* 2009;44(11):1132–42.
13. Verini M, Peroni DG, Piacentini GL, Nicodemo A, Rossi N, Bodini A, et al. Comparison of add-on therapy to inhaled fluticasone propionate in children with asthma: residual volume and exhaled nitric oxide as outcome measures. *Allergy Asthma Proc.* 2007;28(6):691–4.
14. Drummond M, Sculpher M, Torrance G, O'Brien B, Stoddart G. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes.* 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2005.
15. Ministerio de la Protección Social - COLCIENCIAS. *Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano.* Bogotá: 2010.
16. Price M, Briggs A. Development of an Economic Model to Assess the Cost Effectiveness of Asthma Management Strategies. *Pharmacoeconomics.* 2002;20(3):183–94.
17. Dewilde S, Turk F, Tambour M, Sandström T. The economic value of anti-IgE in severe persistent, IgE-mediated (allergic) asthma patients: adaptation of INNOVATE to Sweden. *Current medical research and opinion [Internet].* 2006 Sep [cited 2012 Apr 6];22(9):1765–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16968580>
18. Rodríguez Martínez C, Sossa Briceño M. Análisis de costo-utilidad de los esteroides inhalados disponibles en Colombia para el manejo de pacientes pediátricos con asma persistente. *Revista Colombiana de Neumología.* 2009;21(1):111–35.
19. Campbell JD, Spackman DE, Sullivan SD. The costs and consequences of omalizumab in uncontrolled asthma from a USA payer perspective. *Allergy [Internet].* 2010 Sep [cited 2012 Apr

6];65(9):1141–8. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20148804>

20. Steuten L, Palmer S, Vrijhoef B. Cost-utility of a disease management program for patients with asthma. *International Journal of Technology Assessment in HealthCare*. 2007;23(2):184–91.
21. British Thoracic Society. *British Guideline on the Management of Asthma*. London: 2011.
22. Lemanske Jr. 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.
23. de Blic J, Ogorodova L, Klink R, Sidorenko I, Valiulis A, Hofman J, et al. Salmeterol/fluticasone propionate vs. double dose fluticasone propionate on lung function and asthma control in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2009;20(8):763–71.
24. Vaessen-Verberne AA, van den Berg NJ, van Nierop JC, Brackel HJ, Gerrits GP, Hop WC, et al. Combination therapy salmeterol/fluticasone versus doubling dose of fluticasone in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(10):1221–7.
25. Murray CS, Custovic A, Lowe LA, Aldington S, Williams M, Beasley R, et al. Effect of addition of salmeterol versus doubling the dose of fluticasone propionate on specific airway resistance in children with asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2010;31(5):415–21.
26. Glaxo Smith Kline. A multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, parallel group comparison of three treatments : 1) salmeterol/fluticasone propionate (SFC) (50/100mcg strength) bd via DISKUS/ACCUHALER inhaler, 2) fluticasone propionate 200mcg bd via DISKUS/ACCUHALE [Internet]. 2004 [cited 2012 Apr 1]; Available from: http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/result_detail.jsp;jsessionid=21B1EDACC3CC03954257B584FFAA297D?protocolId=SAM40012&studyId=976DCE26-49E4-48CD-9D7F-4857B4B2490E&compound=fluticasone+propionate%2Fsalmeterol
27. Verberne AAPH, Frost C, Duiverman EJ, Grol MH, Kerrebijn KF, Respiratory P, et al. Addition of Salmeterol versus Doubling the Dose

of Beclomethasone in Children with Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(1):213–9.

28. Tarride JE, Burke N, Bischof M, et al. A review of health utilities across conditions common in paediatric and adult populations. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:12.
29. Banco de la República de Colombia. Serie empalmada de la tasa de cambio del peso colombiano frente al dólar (TRM y Certificado de cambio) [Internet]. [cited 2012 Apr 1];Available from: http://www.banrep.gov.co/series-estadisticas/see_ts_trm.htm#cotización
30. Macroeconomics and Health: investing in health for economic development. Sachs J. World Health Organization on Macroeconomics and Health; 2001. 210 pp.

Apéndice – Estrategia de búsqueda utilizada

Las estrategias de búsqueda específicas para cada grupo de fármacos fueron las siguientes:

- Agonistas β_2 adrenérgicos:

(Asthma[Mesh] OR Asthma*[tiab]) AND (Bronchodilator Agents[Mesh] OR Bronchodilator*[tiab] OR Broncho Dilat*[tiab] OR Bronchodilator Agents[Pharmacological Action] OR Albuterol[Mesh] OR Albuterol[tiab] OR Salbutamol[tiab] OR Levalbuterol[tiab] OR Ventolin[tiab] OR Adrenergic beta-Agonists[Mesh] OR Adrenergic beta[tiab] OR beta-Adrenergic[tiab] OR Adrenergic beta-Agonists [Pharmacological Action] OR fluticasone, salmeterol drug combination [Supplementary Concept] OR salmeterol[Supplementary Concept] OR salmeterol[tiab] OR Phenoterol[tiab] OR fenoterol[tiab] OR formoterol[Supplementary Concept] OR formoterol[tiab] OR Metaproterenol[Mesh] OR Metaproterenol[tiab] OR Terbutaline[Mesh] OR Terbutalin*[tiab] OR Clenbuterol[Mesh] OR Clenbuterol[tiab])

- Antagonistas de receptores de leucotrienos

(Asthma[Mesh] OR Asthma*[tiab]) AND (Leukotriene Antagonists[Mesh] OR Leukotriene Antagonists[Pharmacological Action] OR Leukotriene antagonist*[tiab] OR zafirlukast [Supplementary Concept] OR zafirlukast [tiab] OR montelukast[Supplementary Concept] OR montelukast[tiab] OR Singulair[tiab] OR pranlukast [Supplementary Concept] OR pranlukast [tiab])

- Corticoides inhalatorios

(Asthma[Mesh] OR Asthma*[tiab]) AND (Inhaled Corticoid*[tiab] OR Inhaled Corticosteroid*[tiab] OR glucocorticoid*[tiab] OR Glucocorticoids [Pharmacological Action] OR Ciclesonide[substance name] OR Fluticasone[substance name] OR Flunisolide[substance name] OR Flunisolide[tiab] OR Beclomethasone[Mesh] OR Beclomethason*[tiab] OR fluticasone [Supplementary Concept] OR fluticasone, salmeterol drug combination [Supplementary Concept] OR fluticason*[tiab] OR Budesonide[Mesh] OR Budesonid*[tiab] OR mometasone furoate[Substance Name] OR mometasone[tiab] OR Triamcinolone[Mesh] OR Triamcinolon*[tiab])

- Metilxantinas

(Asthma[Mesh] OR Asthma*[tiab]) AND (Theophylline[Mesh] OR Theophylline[tiab] OR Theo-Dur[tiab] OR Theodur[tiab] OR Slo-Phyllin[tiab] OR SloPhyllin[tiab] OR IBMX[tiab] OR 3-Isobutyl-1-methylxanthine[tiab] OR Aminophyllin*[tiab] OR Ethylenediamin*[tiab] OR Aminodur[tiab] OR OR Dyphylline[tiab] OR Diprophylline[tiab] OR Xanthinol Niacinate[tiab] OR Xanthinol Nicotinate[tiab] OR Xantinel-nicotinat*[tiab] OR Sadamin*[tiab])