

Guía de Práctica Clínica sobre Asma Infantil

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



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



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

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



EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SALUD

Guía de Práctica Clínica sobre Asma Infantil

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



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



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

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



EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SALUD

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

Vitoria-Gasteiz, 2015

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

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

Edición: 1.^a, julio 2015

Internet: www.euskadi.eus/publicaciones

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

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

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

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

Esta guía debe citarse:

Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Asma Infantil. Guía de Práctica Clínica sobre Asma Infantil. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014. Guías de Práctica Clínica en el SNS.



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



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

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



EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SALUD

Índice

Presentación	9
Autoría y colaboraciones	11
Preguntas para responder	15
Niveles de evidencia y grados de recomendaciones	17
Recomendaciones de la GPC	19
1. Introducción	23
2. Alcance y objetivos	26
3. Metodología	27
4. Prevención primaria y secundaria	32
5. Predicción de asma en edad escolar	39
6. Diagnóstico y monitorización del tratamiento	51
7. Tratamiento farmacológico	59
8. Intervenciones educativas	114
9. Difusión e implementación	126
10. Líneas de investigación futura	130
Anexos	
Anexo 1. Fármacos inhalados para el asma en pediatría disponibles en España	132
Anexo 2. Declaración de intereses	136
Anexo 3. Abreviaturas	138
Bibliografía	141

Presentación

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Autoría y colaboraciones

Grupo de trabajo de la GPC sobre asma infantil

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

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

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

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

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

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

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

Coordinación

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

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

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

Colaboración

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

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

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

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

Revisión externa

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Agradecimientos

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

A los familiares y cuidadores de niños asmáticos que participaron en la evaluación de los desenlaces considerados desde su punto de vista importantes para los niños y niñas con asma infantil y a los que participaron en el grupo focal realizado para la elaboración de la GPC.

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

Sociedades Colaboradoras

Asociación Española de Pediatría (AEP)

Sociedad Vasco-Navarra de Pediatría (SVNP)

Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap)

Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP)
Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica (SEICAP)
Federación Nacional de Asociaciones de Enfermedades Respiratorias (FENAER)

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

Declaración de interés

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

Preguntas para responder

Prevención primaria y secundaria

1. La utilización continuada de paracetamol durante el embarazo, ¿es un factor de riesgo para desarrollar asma en edad escolar?
2. La utilización continuada de paracetamol en lactantes, ¿es un factor de riesgo para desarrollar asma en edad escolar?
3. En niños con asma y PRICK/RAST positivo a la leche de vaca, ¿el consumo de leche de vaca puede provocar la aparición de síntomas o aumentar su gravedad?

Predicción de asma en edad escolar

4. ¿Cuál es el índice predictivo más apropiado para predecir la evolución a asma en niños menores de tres años con clínica de sibilancias?
5. ¿La frecuencia de episodios de sibilancias podría servir como índice predictivo de asma persistente en edad escolar?
6. ¿La medición de la FeNO en niños menores de cinco años con sibilancias ayuda a predecir la presencia de asma en edad escolar?

Diagnóstico y monitorización del tratamiento

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

Tratamiento farmacológico

9. En niños preescolares con episodios de sibilancias/asma, ¿es eficaz el tratamiento con montelukast?
10. En niños mayores de cinco años con asma leve persistente, ¿cuál es la eficacia del tratamiento preventivo con glucocorticoides inhalados versus montelukast?
11. ¿Cuál es la eficacia de los macrólidos en el tratamiento, tanto en reagudizaciones como en prevención, de niños preescolares con asma/sibilancias?
12. ¿Cuál es la efectividad de los diferentes GCI para el tratamiento de mantenimiento de niños con asma?

13. En niños preescolares con episodios de sibilancias recurrentes y sin síntomas entre las crisis, ¿el tratamiento con glucocorticoides inhalados durante los catarros es eficaz para la prevención de exacerbaciones de asma?
14. En niños con asma leve persistente, ¿cuál es la eficacia del tratamiento con glucocorticoides inhalados utilizados de forma intermitente (durante las infecciones virales o de forma estacional) en comparación con el tratamiento continuo?
15. En niños con asma y tratamiento farmacológico, ¿cuándo se recomienda bajar de escalón y con qué estrategia?
16. ¿Cuál es el tratamiento de elección como terapia añadida en niños asmáticos?
17. ¿Cuál es la eficacia de la terapia SMART en niños asmáticos?

Intervenciones educativas

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

Niveles de evidencia y grados de recomendaciones

Clasificación de la calidad de la evidencia en el sistema GRADE

Calidad de la evidencia	Diseño del estudio	Disminuir la calidad si	Aumentar la calidad si
Alta	ECA	Limitación en el diseño Importante (-1) Muy importante (-2)	Asociación <ul style="list-style-type: none"> Evidencia científica de una fuerte asociación (RR>2 o <0,5 basado en estudios observacionales sin factores de confusión (+1)) Evidencia científica de una muy fuerte asociación (RR>5 o <0,2 basado en estudios sin posibilidad de sesgos (+2)) Gradiente dosis respuesta (+1) Todos los posibles factores de confusión podrían haber reducido el efecto observado (+1)
Moderada			
Baja	Estudios observacionales	Inconsistencia (-1)	
Muy baja	Otros tipos de diseño	Evidencia directa Alguna incertidumbre (-1) Gran incertidumbre (-2) Datos imprecisos (-1) Sesgo de publicación Alta probabilidad (-1)	

Implicaciones de la fuerza de recomendación en el sistema GRADE

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

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

Recomendaciones de la GPC

Prevención primaria y secundaria

	No se hace ninguna recomendación a favor o en contra del uso de paracetamol durante el embarazo o en el primer año de vida del niño por aumento del riesgo de desarrollar asma en la infancia
√	Se recomienda limitar el uso de paracetamol a procesos leves autolimitados (al igual que para el resto de antipiréticos) y seguir las indicaciones de uso aprobadas para la población general.
Fuerte	Se recomienda no suspender el consumo de leche y/o sus derivados en niños con asma salvo en aquellos casos en los que exista una alergia demostrada con sintomatología y clínica acompañante.

Predicción de asma en edad escolar

Débil	Se sugiere no utilizar los índices de predicción clínica de asma en niños menores de tres años con sibilancias a la hora de valorar la posibilidad de que éstos presenten asma en la edad escolar (6-13 años), debido a que aún no se dispone de herramientas validadas.
Fuerte	Se recomienda no utilizar de forma generalizada la medición de la FeNO en niños menores de cinco años para apoyar el diagnóstico de asma.
√	Se sugiere que la medición de la FeNO se puede utilizar en niños menores de cinco años en el contexto de investigación.

Diagnóstico y monitorización del tratamiento

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

√	Se sugiere la posibilidad de utilizar la medición de la FeNO en el ámbito de la atención especializada en casos seleccionados para poder predecir una posible reagudización en aquellos niños con asma a los que se retira o disminuye el tratamiento con glucocorticoides inhalados.
---	---

Tratamiento farmacológico

Montelukast en monoterapia	
Débil	En preescolares con sibilancias/asma leve intermitente se sugiere no comenzar tratamiento con glucocorticoides inhalados o montelukast.
Débil	En niños preescolares con asma leve persistente se sugiere comenzar tratamiento diario con glucocorticoide inhalado a dosis bajas como tratamiento de elección.
Fuerte	En escolares con asma leve persistente se recomienda la utilización de los glucocorticoides inhalados como tratamiento de mantenimiento frente a montelukast.
Macrólidos en preescolares con asma o sibilancias	
Fuerte	Se recomienda no utilizar macrólidos en el tratamiento de preescolares con sibilancias/asma en la práctica clínica habitual.
√	En ausencia de evidencia se debería limitar el uso de macrólidos al contexto de investigación y en lactantes-preescolares con asma de difícil control (que no hayan respondido a la medicación habitual o la requieran a dosis asociadas a importantes efectos secundarios), y exclusivamente en atención especializada.
Tratamiento con glucocorticoides inhalados	
Débil	Se sugiere considerar el glucocorticoide inhalado más adecuado en función de la edad, el coste, el tipo de dispositivo de inhalación y las preferencias de los niños con asma y/o sus cuidadores. Mometasona y ciclesonida son fármacos de administración inhalada no indicados en niños menores de 12 años, por lo que no se puede recomendar su utilización en dicha población.
Tratamiento intermitente con glucocorticoides inhalados	
Fuerte	Se recomienda no utilizar dosis altas de glucocorticoides inhalados de forma intermitente para prevenir las exacerbaciones durante las infecciones respiratorias de vías altas en preescolares con episodios de sibilancias recurrentes.
Débil	Se sugiere la utilización de tratamiento continuado con glucocorticoide inhalado frente al tratamiento intermitente en niños en los que el tratamiento está indicado.

	Con la evidencia disponible no se puede hacer una recomendación a favor ni en contra del uso del tratamiento intermitente en niños con asma estacional sin reagudizaciones graves y asintomáticos entre crisis.
Descenso de escalón terapéutico	
Descenso de escalón desde el segundo escalón	
	No hay suficiente evidencia para recomendar una estrategia específica para discontinuar el tratamiento con glucocorticoide inhalado en escolares con asma leve persistente bajo control.
√	Se sugiere como posible estrategia de descenso de escalón de tratamiento en escolares con asma leve persistente bajo control la interrupción del tratamiento diario de mantenimiento con glucocorticoide inhalado y la sustitución de éste por glucocorticoide a demanda, es decir, utilizado solo durante las crisis junto a los agonistas β ₂ .
Descenso de escalón desde el tercer escalón	
Débil	En escolares con asma moderada-severa persistente bien controlada con glucocorticoide inhalado y LABA no existe evidencia sobre cómo disminuir de escalón terapéutico. En base a resultados observados en población adulta, se sugiere reducir la dosis de glucocorticoide inhalado como primer paso en la disminución de escalón terapéutico y no la retirada del LABA.
Terapia añadida en niños con asma	
Débil	En escolares menores de 12 años con asma no controlada con dosis bajas o medias de glucocorticoide inhalado, se sugiere doblar la dosis de glucocorticoide frente a la adición de LABA mientras continúe la incertidumbre sobre la seguridad de añadir formoterol o salmeterol.
Débil	Se sugiere la adición de LABA si persiste el mal control en los escolares menores de 12 años a los que se haya doblado previamente la dosis de glucocorticoide inhalado.
	No hay suficiente evidencia sobre la efectividad de añadir montelukast como terapia añadida en escolares menores de 12 años con asma no controlada con dosis bajas o medias de glucocorticoide inhalado.
Fuerte	En niños menores de cuatro años de edad no controlados con dosis bajas o medias de glucocorticoide inhalado se recomienda doblar la dosis de glucocorticoide.
√	Se sugiere añadir antileucotrienos al tratamiento si persiste el mal control en los niños menores de cuatro años a los que se haya doblado previamente la dosis de glucocorticoide
Terapia SMART en niños con asma	
Fuerte	Se recomienda no utilizar la terapia SMART en el tratamiento de niños asmáticos menores de 12 años.

Intervenciones educativas

Fuerte	En niños y adolescentes se recomienda utilizar los planes de acción escritos basados en síntomas con respecto a los basados en la variación del pico flujo.
Débil	Se sugiere la realización de intervenciones educativas en los centros educativos para mejorar el automanejo y el conocimiento tanto de los niños y adolescentes asmáticos como de los profesores y de sus padres.
Débil	Se sugiere la tutoría entre iguales para adolescentes con asma como estrategia para mejorar el manejo de su enfermedad.
Fuerte	Se recomienda realizar intervenciones educativas en aquellos niños con asma y alto riesgo (que han sido ingresados o con visitas a urgencias). Esta intervención educativa se podría realizar antes del alta médica en el hospital, así como en la visita a urgencias o en la consulta de atención primaria o especializada.

1. Introducción

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

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

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

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

Prevalencia de asma y su impacto

El asma es una enfermedad crónica de elevada prevalencia. En nuestro medio, el 5%(4) de los adultos y alrededor del 10% de los niños presentan la enfermedad (5). Su importancia radica en su elevada prevalencia, en el carácter crónico de la enfermedad que afecta a la calidad de vida, al absentismo escolar y laboral, y en los elevados costes sanitarios que genera.

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

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

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

El tratamiento de la enfermedad supuso ya en 2008 el 2% del total del presupuesto sanitario del Sistema Sanitario Español, 1.480 millones de euros anuales (13). Concretamente, el coste total de la atención al asma pediátrico en España es de unos 532 millones de euros, pudiendo oscilar entre 392 y 693 millones de euros. Los costes directos (costes sanitarios) representan el 60% del coste total y los costes indirectos (como puede ser el tiempo de cuidador) el 40%. El coste medio anual por niño asmático es 1.149 euros, y oscila entre 403 euros para la categoría de gravedad más leve y 5.380 euros para la más grave. En definitiva, el coste del asma en pediatría en España es muy elevado y depende de la gravedad de la enfermedad. Los costes más importantes son los del sistema sanitario, pero los costes indirectos no son despreciables (14).

Si bien los tratamientos actuales posibilitan el control del asma en hasta un 90% de los casos, en realidad menos del 50% de los pacientes tiene controlada su enfermedad. De hecho, el 70% del coste anual que el Sistema Nacional de Salud (SNS) destina cada año al tratamiento del asma se emplea en el manejo del asma mal controlada. En total, el 83,9% del gasto se deriva de los costes sanitarios siendo los medicamentos (27,9%), las exploraciones (24%) y los ingresos hospitalarios (17%), los recursos que generan un mayor coste económico. Así, el 16,1% restante corresponde a recursos no sanitarios: absentismo laboral y escolar, incapacidades, jubilaciones anticipadas, y muertes prematuras –en nuestro país, el asma es responsable cada año de la muerte de dos personas por cada 100.000 habitantes (13).

Gracias a la existencia de medicamentos muy eficaces, administrados solos o en combinación, así como pautas de administración bastante claras, un mayor número de pacientes asmáticos consiguen un adecuado control de los síntomas (15). Sin embargo, diferentes

estudios coinciden en que una parte importante de los asmáticos no alcanzan ese grado de control deseable (16, 17). De ahí que en los últimos años se insista en la necesidad de una mayor dedicación por parte de los sanitarios hacia los aspectos educativos que, como en toda enfermedad crónica, requiere el asma (18, 19). Por ello, se ha considerado crucial la elaboración de una guía específicamente pediátrica que tenga en cuenta los aspectos diferenciales del asma en niños, tales como la historia natural de la enfermedad, factores desencadenantes, respuesta al tratamiento farmacológico y que tenga en cuenta la educación que necesitan tanto el niño, como su familia, profesores y personal de los centros escolares para un manejo adecuado del asma en los niños.

El presente documento constituye la GPC completa sobre asma infantil. La GPC está estructurada por capítulos, en los que se da respuesta a las preguntas que aparecen al inicio del mismo y al final de cada capítulo, se presentan un resumen de la evidencia y las recomendaciones. A lo largo del texto, en el margen derecho se indica la calidad de la evidencia descrita en el texto, es decir, el grado de confianza que tenemos en que las estimaciones del efecto sean suficientes para respaldar una decisión o recomendación particular.

El material donde se presenta de forma detallada la información con el proceso metodológico de la GPC (estrategia de búsqueda para cada pregunta clínica, tablas de perfil de evidencia GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), tablas EtR (*from Evidence to Recommendation*) y descripción de las técnicas utilizadas en la incorporación de los valores y preferencias de los pacientes) está disponible tanto en la página web de GuíaSalud (<http://guiasalud.es>) como en la de la Osteba, Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (www.osanet.euskadi.net/osteba/es). En la página web de GuíaSalud puede consultarse también el Manual Metodológico de elaboración de GPC, que recoge la metodología general empleada. Además, existe una versión resumida de la GPC, de menor extensión y una guía rápida con las recomendaciones principales. Estas versiones se encuentran en las páginas web citadas.

2. Alcance y Objetivos

Esta guía se dirige principalmente a los y las profesionales sanitarios de atención primaria y atención hospitalaria que atienden población infantil y adolescente con asma, aunque algunas de las recomendaciones se dirigen también a los profesionales del ámbito educativo.

Esta guía no pretende abordar todos los aspectos relacionados con el manejo del asma infantil, sino que formula recomendaciones sobre ciertas cuestiones relacionadas tanto con el diagnóstico como el manejo del asma infantil que no han sido abordadas en otras guías de práctica clínica previas, así como aquellas relacionadas con aspectos controvertidos en relación al manejo de la enfermedad.

El objetivo principal de esta guía es ayudar a los profesionales sanitarios, a niños y niñas con asma y a sus padres y/o cuidadores a controlar de la forma más adecuada el asma en estos pacientes.

3. Metodología

Para la elaboración de esta GPC se ha seguido el Manual Metodológico «Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud» (20), que puede ser consultado en la página Web de la Biblioteca de GPC del SNS, GuíaSalud (www.guiasalud.es).

Cabe señalar que para la elaboración de esta guía se decidió utilizar como base la Guía de Práctica Clínica sobre Asma de Osakidetza/Servicio Vasco de Salud (21), publicada en 2005 e incluida en el Catálogo de GPC en el SNS de GuíaSalud, y que aborda el manejo tanto de adultos como de niños con asma.

A continuación se describen los pasos seguidos en la elaboración de esta guía.

Constitución del grupo elaborador de la Guía

El grupo elaborador de la guía lo han constituido dos pediatras y una enfermera de atención primaria, dos neumólogos pediatras y una enfermera de atención especializada, así como una farmacéutica y un médico de familia, estos últimos expertos en metodología de GPC. Todos ellos formaron parte del grupo elaborador de la Guía de Práctica Clínica sobre Asma de Osakidetza/Servicio Vasco de Salud de 2005. Asimismo, se ha contado con la participación de dos metodólogas de Osteba para la realización del trabajo técnico (búsquedas bibliográficas, selección, evaluación y síntesis de la evidencia, coordinación del grupo elaborador de la guía y redacción de la misma).

Todas las personas que forman parte del grupo elaborador realizaron por escrito una declaración de intereses antes del inicio de la elaboración de la guía (Anexo II).

Formulación de las preguntas en formato PICO

El grupo formuló 21 preguntas clínicas.

Los pasos que se han seguido para poder responder a las preguntas clínicas planteadas se detallan a continuación.

Las preguntas clínicas fueron definidas en formato PICO (Paciente/ Intervención/ Comparación/Resultados), y posteriormente se determinaron los criterios de inclusión y exclusión de los estudios objeto de la búsqueda y el tipo de estudio más apropiado para responder a cada una de ellas.

Definición y valoración de los desenlaces críticos

Siguiendo la metodología GRADE, el grupo elaborador de la guía ha definido de forma previa cuáles son los desenlaces de interés para los niños con asma y ha valorado su importancia en una escala de 1 a 9 (de menos importante a más importante).

Para esta fase también se ha realizado un estudio piloto para conocer cuál es la importancia que les otorgan las madres y padres de niños con asma a estos desenlaces.

Revisión y evaluación de la literatura

Para la búsqueda de la evidencia disponible, se utilizó una estrategia mixta escalonada (22), ya utilizada durante la elaboración de la guía del asma del 2005 (1) y descrita en el manual de actualización de GPC del SNS (23) y que consta de dos fases:

- a) Búsqueda de Guías de Práctica Clínica (GPC), revisiones sistemáticas (RS) actuales y/o informes de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) que respondan a las preguntas planteadas y
- b) Búsqueda de estudios originales cuando no se hayan encontrado estudios secundarios (GPC o RS) o cuando haya que analizar si se han publicado estudios posteriores a las revisiones o guías identificadas.

Por lo tanto, el tipo de abordaje utilizado dependerá de cada una de las preguntas planteadas.

Tipo de abordaje	Situación
Adoptar GPC/Revisión sistemática	Abordado en guías, sin necesidad de actualización, coherencia, recomendación fuerte o Revisión Cochrane actualizada.
Elaboración parcial: <i>Actualización</i> <i>Búsqueda y evaluación crítica abreviada</i> <i>Evaluación crítica</i>	La evidencia científica no está suficientemente actualizada (la inclusión de nuevas evidencias puede modificar el contenido o la fuerza de las recomendaciones). Abordado parcialmente (aspectos concretos de la preguntas que no están abordados en las guías). Incongruencias entre guías o entre la evidencia científica y las recomendaciones.
Elaborar de novo	No abordado en guías. Cuestiones novedosas con publicaciones muy recientes. Abordado pero sólo de forma narrativa o como consenso (frecuente en cuestiones de diagnóstico, historia natural o pronóstico).

* Adaptación de la propuesta para decidir la estrategia a seguir con cada pregunta.

La búsqueda de GPC se ha realizado en la *National Guideline Clearinghouse* (NGC), *Guideline International Network* (GIN), Tripdatabase, Pubgle, GuíaSalud y la de informes de evaluación y revisiones sistemáticas (RSs) en la Cochrane Library, el *Centre for Reviews and Disseminations* (CRD) y en las bases de datos de Medline y Embase (Ver documento metodológico de la Guía sobre el manejo del asma infantil disponible en el portal de GuíaSalud). La búsqueda se completó realizando búsquedas con texto libre en google para cada una de las preguntas.

Cuando ha sido necesario, se ha realizado una búsqueda de estudios originales en las bases de datos de Medline y Embase.

Las búsquedas se cerraron con fecha de junio de 2013, y durante el desarrollo de la guía se crearon alertas de tipo RSS (*Really Simple Syndication*) en Embase y Medline para identificar cualquier posible estudio que pudiera ser publicado de forma posterior a la búsqueda inicial realizada y hasta la última versión antes de la publicación de la guía.

Evaluación y síntesis de la evidencia

Las GPC identificadas han sido evaluadas con el instrumento AGREE II (*Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation*) (24). Tras la evaluación, se han seleccionado las tres GPCs de mayor calidad metodológica y se ha valorado si responden o no a cada una de las preguntas planteadas (Ver documento metodológico de la Guía sobre el manejo del asma infantil disponible en el portal de GuíaSalud).

La selección de RS (Revisión Sistemática) y estudios originales se ha realizado teniendo en cuenta los componentes del formato PICO de cada pregunta y el diseño de estudio definido para responder a la misma. En cuanto al idioma, se han tenido en cuenta aquellos estudios publicados en inglés, español o francés.

La valoración de la calidad de los estudios se ha realizado con diferentes herramientas, dependiendo del tipo de estudio del que se trata (*AMSTAR-Assessment of Multiple Systematic Reviews* (25); «NOS»-*Newcastle-Ottawa Scale* (26); *QUADAS II- Quality Assessment of Diagnostic Accuracy studies* (27)).

Una vez seleccionados los estudios y valorada su calidad, se ha procedido a la aplicación del sistema GRADE.

Tras la definición y valoración de los desenlaces de interés, se ha sintetizado y valorado la evidencia global encontrada para cada pregunta presentando la información en tablas GRADE de perfil de evidencia y por desenlaces de interés.

Formulación de las recomendaciones

La elaboración y formulación de las recomendaciones se realizó en sesiones de trabajo con la participación de los miembros del GEG (Grupo Elaborador de la Guía) y profesionales con perfil metodológico.

Para la elaboración de las recomendaciones se ha valorado la calidad global y magnitud de la evidencia disponible para responder a cada pregunta, junto a otros factores relevantes para la formulación de las recomendaciones incluidas en la GPC; esto último, dentro del marco estructurado de GRADE para la elaboración de GPC denominado EtR - de la Evidencia a la Recomendación (28-44).

Con el objetivo de conocer cuáles son los valores y preferencias de los niños con asma y sus cuidadores, se realizó un grupo focal con madres y padres de niños con asma para poder explorar sus valores y preferencias e integrar sus opiniones en el proceso de elaboración de las recomendaciones.

El estudio cualitativo se llevó a cabo una vez que las preguntas que se iban a abordar en la guía estuvieron definidas, lo que permitió elaborar un guión para la entrevista ajustado al alcance de la guía. El guión del grupo focal fue diseñado mediante la colaboración del grupo elaborador y dos expertos en metodología cualitativa. Las preguntas fueron formuladas tratando de mantener la literalidad y el orden de la redacción propuesta en el guión, pero asumiendo breves modificaciones en función del desarrollo de la dinámica.

La información obtenida pudo tenerse en cuenta en el apartado de la EtR dedicado a los valores y preferencias de los pacientes. Esta información se relacionaba con aspectos de los valores y preferencias de los pacientes que no tenían que ver con la importancia que dan éstos a los desenlaces de interés, como por ejemplo la dificultad que supone el uso de inhaladores para sus hijos y la preferencia por el uso de pastillas versus inhaladores, la preocupación por la administración de los medicamentos cuando las madres o cuidadores de referencia no están cerca (como cuando los niños se encuentran en el colegio) o la variabilidad que existe entre las madres en relación a querer tener una mayor responsabilidad en el autocuidado de sus hijos.

Revisión externa del contenido de la GPC sobre asma infantil

La revisión externa del contenido de la GPC sobre asma infantil ha sido realizada por expertos de diferentes especialidades y Sociedades Científicas relacionadas con el manejo del asma infantil. La revisión se ha llevado a cabo en dos fases:

1. Revisión externa por pares de las fichas que contienen la información detallada del desarrollo de cada recomendación/pregunta incluida/abordada en la guía
2. Revisión externa de la GPC completa

El material donde se presenta de forma detallada la información con el proceso metodológico de la GPC (estrategia de búsqueda para cada pregunta clínica, tablas de perfil de evidencia GRADE, tablas EtR y descripción de las técnicas utilizadas en la incorporación de los valores y preferencias de los pacientes) está disponible tanto en la página web de GuíaSalud como en la de la Osteba, Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco. En la página web de GuíaSalud puede consultarse también el Manual Metodológico de elaboración de GPC, que recoge la metodología general empleada. Además,

existe una versión resumida de la GPC, de menor extensión y una guía rápida con las recomendaciones principales. Estas versiones se encuentran en las páginas web citadas.

Actualización de la GPC

Está prevista una actualización de la guía en plazos de tres a cinco años como máximo, o en plazos inferiores si se dispone de nueva evidencia científica que pueda modificar algunas de las recomendaciones que contiene. Las actualizaciones se realizarán sobre la versión electrónica de la guía, disponible en la siguiente URL: <<http://www.guiasalud.es>>.

4. Prevención primaria y secundaria

4.1. Consumo de paracetamol

Preguntas a responder:

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

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

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

Evidencia científica

La Guía de Práctica Clínica sobre Asma de Osakidetza/ Servicio Vasco de Salud (21) no incluye estas preguntas.

Ninguna de las guías base (45, 46) considera estas preguntas.

Se han encontrado dos revisiones sistemáticas con meta-análisis (47, 48). La primera revisión (47) estudia la asociación entre el consumo de paracetamol durante el embarazo, el primer año de vida y la actualidad y la aparición de sibilancias o asma en el niño (47), y la segunda analiza la asociación entre el consumo de paracetamol durante el embarazo y el riesgo de sibilancias en edad escolar(48). Ambos meta-análisis encuentran una asociación significativa entre la exposición prenatal al paracetamol y el desarrollo de sibilancias en la infancia (47, 48)} así como con la presencia de asma en la edad escolar (47). Además, el estudio de Etminan (47) también encuentra una asociación significativa entre la exposición en el primer año de vida y la presencia de sibilancias o asma a los 6-7 años de edad (47).

Utilización de paracetamol durante el embarazo

El metaanálisis de Etminan (47) indica que la exposición prenatal a paracetamol se asocia con un OR de 1,51 (IC95% de 1,10 a 2,05) de tener sibilancias a los 6-7 años de edad. Sin embargo, Eyers (48) calcula un OR de 1,21 (IC95% de 1,02 a 1,44), encontrando además heterogeneidad ($I^2=76\%$). Estas diferencias pueden deberse al número de estudios incluidos en los metaanálisis y a la utilización de datos crudos para el cálculo del OR por parte de uno de ellos (48). Por ello, se han seleccionado los cuatro estudios de cohortes (49-52) incluidos en estos meta-análisis y tres estudios más que han sido identificados en la actualización de la evidencia (53-55).

La mayoría de los estudios incluidos ajustan el cálculo del OR por historia materna de asma, aunque no todos lo hacen por consumo postnatal de paracetamol o por infecciones respiratorias en los primeros meses de vida. De los siete estudios tres (52-54) analizan el riesgo de tener sibilancias actuales, dos el riesgo de tener asma (51-55) y los dos últimos ambas variables (49, 50). Todos los estudios miden la exposición prenatal al paracetamol de forma «prospectiva», aunque la mayoría la clasifican como «sí» o «no» (uno (49) lo hace como «a veces», «la mayoría» o «todos los días» y uno (55) mide el número de días de exposición). También hay estudios que miden la exposición a paracetamol por trimestres de embarazo (51-53) o por semanas de gestación (49).

En el caso de la asociación entre el consumo prenatal de paracetamol y el riesgo de tener **asma en edad escolar**, de los siete estudios incluidos cuatro encuentran asociación significativa, siendo el rango de OR de 0,64 (52) (exposición a paracetamol durante el 2.º y 3.º trimestre) a 2,4 (54) (consumo de paracetamol y sibilancias inducidas por múltiples desencadenantes). Sin embargo, el estudio de mayor calidad (55) (que mide la exposición a paracetamol por el número de días expuesto al mismo), concluye que doblar el número de días el consumo materno de paracetamol durante el tercer trimestre de embarazo no aumenta el *odds* de desarrollar asma a los siete años de edad, OR 0,95 (IC95% de 0,66 a 1,37). Por lo tanto, la exposición a paracetamol durante el embarazo no se asocia al aumento de riesgo de desarrollar asma en edad escolar.

**Calidad
muy baja**

Exposición al paracetamol durante el primer año de vida

En la revisión de Etminan (47) cuatro estudios (56-59) miden la asociación entre la exposición al paracetamol en el primer año de vida y el riesgo de desarrollar asma o sibilancias en edad escolar, calculándose un OR del 1,47 (IC95% de 1,36 a 1,56) para el asma y el 1,51 (IC95% de 1,24 a 1,83) para las sibilancias. El estudio de mayor peso que incluye esta revisión es un estudio transversal con datos de más de 200.000 niños (56).

En la búsqueda de estudios posteriores se encontraron cinco cohortes de nacimiento (52, 55, 60-62) en los que se sigue de forma prospectiva a mujeres embarazadas y sus descendientes, con los que se vuelve a contactar a los 6-10 años de edad.

Para contestar a la pregunta, finalmente se han seleccionado los cinco estudios de cohortes (52, 55, 60-62) encontrados en la actualización.

Tres (52, 61, 62) de los cinco estudios definen la exposición a paracetamol de forma dicotómica («sí» o «no») y concluyen diciendo que existe asociación significativa entre la exposición a paracetamol en el primer año de vida y la presencia de **asma en edad escolar** (rango de OR de 1,1(61) a 1,78 (62)), aunque los intervalos de confianza que presentan incluyen el 1 en dos de los casos. Los otros dos estudios (55-62), que definen la exposición por el «número de días expuestos a paracetamol» y ajustan el cálculo por infecciones respiratorias en el primer año de vida, no encuentran asociación significativa entre la exposición a paracetamol y el riesgo de desarrollar asma en niños con historia familiar de atopía, siendo el OR de un niño que toma paracetamol el doble de días que otro niño de 1,08 (62) (IC95% de 0,91 a 1,29) y de 0,98 (55) (IC95% de 0,75 a 1,29) respectivamente. Además, en el estudio de Lowe (60) se observa que la mayoría de los niños que tomaron paracetamol lo hicieron por infecciones no respiratorias, y que aunque el uso general de paracetamol se asociaba con un riesgo mayor de tener asma en la infancia, la utilización de paracetamol con indicaciones no relacionadas con el tracto respiratorio no se asociaba con ninguna enfermedad alérgica (incluida el asma). Por lo tanto, estos resultados muestran que la asociación observada por estudios de peor calidad metodológica pueda deberse al sesgo de confusión y no a una relación causal.

**Calidad
muy baja**

Resumen de la evidencia

Calidad muy baja	No parece haber relación entre la exposición a paracetamol durante el embarazo y la aparición de asma en edad escolar (49-55).
Calidad muy baja	En cuanto a la exposición en el primer año de vida, aunque estudios observacionales previos indicaban una posible asociación, estudios de mayor calidad metodológica señalan que no parece existir relación dosis-respuesta entre el número de días expuesto y el OR de tener asma en edad escolar (52, 55, 60-62).

De la Evidencia a la recomendación

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Los estudios que se han encontrado son observacionales y en su mayoría sujetos a numerosos sesgos, principalmente de memoria y de confusión por indicación. Este último sucedería si los niños que van a desarrollar asma fueran más propensos a desarrollar infecciones respiratorias superiores, con lo que serían medicados con más frecuencia con paracetamol y parecería que la toma de paracetamol se asocia con mayor riesgo de asma. En la revisión de Etminan et al. 2009 (47), los estudios incluidos indicaban, en general, la existencia de una asociación entre la exposición y el riesgo de desarrollar asma. Sin embargo, estudios posteriores (de mejor calidad que los anteriores), en el que se ajustan los resultados por las infecciones respiratorias en el niño, indican que no hay asociación. De hecho, se demuestra que no hay efecto dosis-respuesta. Además, en caso de que se demostrara una asociación entre el uso de paracetamol y el aumento del riesgo de desarrollar asma, tampoco se podría recomendar el uso de ibuprofeno u otros anti-inflamatorios porque no hay estudios comparativos, y la utilización de AINEs podría tener sus consecuencias negativas también. Por ello, el grupo elaborador concluye que se necesitan más estudios de buena calidad para ver cuál es la dirección de los resultados.

Recomendaciones

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

4.2. Consumo de leche de vaca

Preguntas a responder:

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

En la Guía de Práctica Clínica sobre Asma de Osakidetza/Servicio Vasco de Salud (21) se indica que existen datos de estudios prospectivos que relacionan la sensibilización (positividad a pruebas específicas de alergia PRICK/RAST -*Radio Allergo Sorbent Test*) o alergia clínica a alérgenos alimentarios (sobre todo huevo y leche) con el desarrollo posterior de asma. De hecho, los antecedentes de sensibilización alimentaria en los tres primeros años de vida suponen un aumento de riesgo para el futuro desarrollo de asma, aunque su presencia aislada no asegura el diagnóstico.

Sin embargo, no se puede recomendar el uso de fórmulas de leche modificada para prevenir la aparición de asma, ya que los estudios que tratan esta cuestión no cuentan con el suficiente tiempo de seguimiento y muestran además inconsistencias y problemas metodológicos (63). Tampoco se han encontrado efectos sobre la incidencia de asma u otras enfermedades alérgicas al utilizar fórmulas basadas en soja en niños con alto riesgo o con intolerancia a la leche de vaca (64).

Por otro lado, en algunos ámbitos existe la creencia de que el consumo de leche de vaca y sus derivados aumenta la producción de moco en el sistema respiratorio. Según varios estudios realizados en Australia, las personas que creían en esta teoría percibían que tras el consumo de leche se daba un cambio en la producción de moco. Sin embargo, también se ha descrito que estos efectos no son específicos de la leche de vaca, sino que los derivados de la soja también pueden producir cambios similares (65). Estudios realizados en pacientes con asma no han encontrado relación entre el consumo de leche y los síntomas de asma, aunque sí existe una serie de casos documentados en los que personas con alergia a la leche de vaca pueden presentar síntomas asmáticos cuando son expuestos a ella.

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

Evidencia científica

La guía SIGN (45) sólo valora el uso de fórmulas de leche modificadas y de soja para prevenir asma u otras enfermedades alérgicas en los lactantes. La guía GEMA (Guía Española para el Manejo del Asma) (46) no trata esta pregunta.

Se han encontrado tres estudios realizados en adultos con asma (66-68) y dos en niños con asma (69, 70). Se trata de dos ECA con un diseño crossover (66, 68), un estudio casos-control (67), un ensayo abierto (69) y una serie de casos (70).

Los estudios realizados en adultos incluyen pacientes con asma pero sin alergia a la leche de vaca (66-68) En cambio, los realizados en niños incluyen a niños que o tienen una concentración de IgG específica mayor de 500 µg/ml (69) o síntomas sugestivos de alergia a la leche de vaca (70).

En los estudios realizados en adultos se concluye que el consumo de leche de vaca no deteriora la función pulmonar (66), no aumenta la producción de moco (67) y no tiene efecto broncoconstrictor (68).

En el estudio más reciente (70) realizado en 32 niños con asma y síntomas sugestivos de alergia a la leche de vaca (por sospecha clínica o resultado positivo de SPT (*Skin Prick Test*) o IgE), se observa que sólo 12 de los niños presentan un test de provocación oral positivo, y que de éstos sólo cinco presentaban al mismo tiempo **sibilancias tras la exposición a la leche de vaca** (un 15,6% del total de niños incluidos en el estudio). En los 20 niños restantes, en los que el test de provocación oral es negativo, no se presentaron sibilancias tras la exposición a la leche de vaca, por lo que podría decirse que la aparición de sibilancias en niños con asma tras el consumo de leche de vaca puede tener lugar sólo en algunos niños que tienen alergia a la misma.

**Calidad
muy baja**

Por otro lado, en niños con concentraciones altas de IgG específica frente a ovoalbúmina y betalactoglobulina una dieta de exclusión de huevo y leche produce una **mejora en el PEFR** (aumenta un 22% en los niños que siguen la dieta y disminuye un 0,6% en el grupo control) (69), aunque esta prueba sólo se pudo realizar en 11 de los 22 niños incluidos en el estudio. Sin embargo, la **ganancia de peso** durante las ocho semanas que duró el estudio fue menor en los niños que siguieron la dieta de exclusión.

**Calidad
muy baja**

**Calidad
muy baja**

Por lo tanto, se podría concluir que no existe una relación entre el consumo de leche de vaca y aparición de síntomas en pacientes con asma sin alergia a la misma (estudios realizados en adultos) y que la aparición de estos síntomas tras el consumo de leche puede tener lugar sólo en algunos niños que tienen alergia demostrada a la leche de vaca (mediante test de provocación oral positivo).

Resumen de la evidencia

Calidad muy baja	Aunque parece que los niños con asma e IgG específica alta presentan un mejor PEFR al seguir una dieta de exclusión de huevo y leche, la ganancia de peso es menor. Por otro lado, el porcentaje de niños con asma y síntomas sugestivos de alergia a la leche de vaca que presentan sibilancias tras la prueba de provocación oral es menor del 20% (69, 70).
-----------------------------	--

De la Evidencia a la recomendación

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Recomendaciones

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

5. Predicción de asma en edad escolar

5.1. Índices predictivos de asma en edad escolar

Preguntas a responder:

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

Las sibilancias recurrentes son un problema muy frecuente en los primeros años de vida. Hasta un 30 o 40% de los niños presentan síntomas «asmáticos» (sibilancias, disnea o tos persistente) en esa franja etaria. Sin embargo, solo el 30% de los niños con sibilancias van a persistir con esa clínica a los 6 años de edad. Desde el punto de vista clínico sería muy útil disponer de un «índice de riesgo», combinando antecedentes con hallazgos clínicos o de laboratorio, que permitiera identificar aquellos niños con mayor probabilidad de desarrollar un asma persistente en el tiempo. Ya que, aunque no se modifica el curso natural de la enfermedad, en los niños con síntomas y alto riesgo de persistencia se recomienda iniciar tratamiento farmacológico para disminuir la morbilidad.

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

Cuando se publicó la guía de asma en el 2005 (21), se disponía de dos índices (71, 72) y un tercero que fue una modificación parcial del primero de ellos (73). Ambos índices mostraban problemas de aplicabilidad ya que no fueron validados en poblaciones diferentes a las originales (74) En el estudio inglés de Kurukulaaratchy et al. (73) la población presentaba una prevalencia de asma muy superior a la observada en nuestra comunidad. En el estudio de Castro-Rodríguez et al. (71) no se utilizó un análisis multivariante para la construcción de la regla de predicción.

En la GPC sobre asma (21) se recomendaba «hasta que se desarrollen nuevas escalas de mayor exactitud y que hayan sido validadas en nuestro entorno», la utilización del índice de Castro-Rodríguez modificado (73).

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

Evidencia científica

Las GPC seleccionadas (45, 46) definen los posibles factores predictivos implicados en la evolución a asma en épocas más tardías en los niños menores de tres años, haciendo referencia a la presencia de más de un episodio de sibilancias, dificultad respiratoria, opresión torácica y/o tos, y obstrucción respiratoria variable.

Además, la guía de SIGN (45) reconoce que en el primer episodio de sibilancia infantil no es posible distinguir entre los diferentes patrones clínicos («fenotipos») que determinarán la persistencia de sibilancias y el desarrollo de asma posterior. La guía SIGN (45) recomienda la evaluación cuidadosa inicial del niño prestando especial atención a: sibilancias, tos, dificultad respiratoria y opresión torácica. La guía GEMA (46) recomienda la utilización del IPA (Índice Predictivo de Asma) modificado recomendado en la guía de 2005 (21).

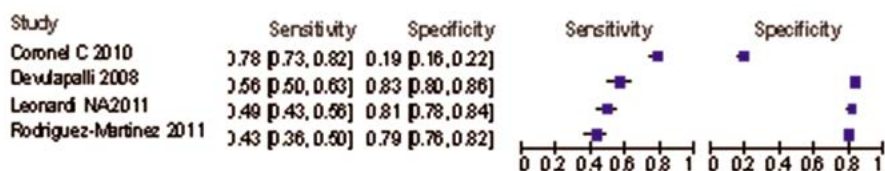
En la bibliografía se han identificado varios estudios que pretendían validar en nuevas poblaciones los índices predictivos existentes (IPA y PIAMA (*Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy*)), y proponer nuevos índices en general más sencillos. Teniendo en cuenta que el test de referencia o estándar de estas herramientas predictivas es el diagnóstico clínico al de unos años, se ha considerado como criterio de inclusión la utilización en una misma población de la nueva herramienta a estudio y el índice predictivo de asma (IPA) recomendado en la guía de asma (21). Así, se han seleccionado tres estudios (75-77) de cohorte longitudinal prospectiva y otro estudio de casos y controles anidados (78) de una cohorte poblacional; los estudios comparan los resultados de aplicación de nuevos índices predictivos en una población preescolar con los resultados de la aplicación del índice IPA propuesto por Castro-Rodríguez et al. (71) en la misma población, utilizando como test de referencia o Gold Standard el diagnóstico clínico de asma en edad escolar. Se han excluido cuatro estudios (72, 79-81) que aun proponiendo nuevos índices predictivos no los comparan con la aplicación del índice de nuestro interés (IPA).

Ninguno de los estudios seleccionados se ha realizado en nuestro contexto, uno se ha realizado en Inglaterra (76), otro en Noruega (78) y los otros dos en Latinoamérica (Colombia (77) y Cuba (75)). Los estudios europeos se realizan a través de encuestas realizadas a padres de una base poblacional de niños, aunque también aportan datos de la subpoblación de mayor riesgo, de pacientes preescolares con sibilancias recurrentes. Los otros dos estudios validan el índice predictivo en población de riesgo con sibilancias recurrentes y en el cuarto se incluyen a niños hospitalizados por cuadros de sibilancias. Ninguno de los estudios describe herramientas que hayan sido validadas en su diseño.

Para evaluar la **validez del IPA estricto**, recomendado en la guía del asma del 2005 (21) para predecir el diagnóstico de asma en edad escolar de aquellos pacientes preescolares con sibilancias recurrentes que acuden a consulta, se han tenido en cuenta los resultados de su aplicación en los diferentes estudios. La gran heterogeneidad existente entre los estudios, debido a las diferencias de prevalencia de asma que oscila entre un 22% a un 35% y a las diferencias de poblaciones de validación con diferente severidad en los diferentes estudios (en dos de los estudios es de base poblacional, en otro se trata de una población con sibilancias recurrentes y en el cuarto se incluyen a niños hospitalizados por cuadros de sibilancias), habría impedido la combinación de resultados por lo que no se ha realizado el metaanálisis de los mismos.

Los datos relacionados con la validez del IPA estricto de cada estudio muestran una sensibilidad del IPA estricto que oscila entre el 43% y el 78% y valores de especificidad entre el 18% y 83% (**Ver Figura 1**).

Figura 1. **Valores de Sensibilidad y Especificidad de los estudios seleccionados**



Los valores predictivos positivos (VPP) van desde el 34% hasta el 47% y los negativos (VPN) desde el 61% al 87%.

Esto supondría que en una población de 1000 pacientes (en cada uno de los estudios), desde un 22% hasta un 61% de la población será incorrectamente clasificado con el IPA estricto: desde un 13% hasta un 53% de los niños serán tratados de forma innecesaria con glucocorticoides inhalados, **falsos positivos (FP)** y desde un 7% hasta un 13% de los niños se les retrasará el inicio del tratamiento **falsos negativos (FN)**. Nuestro interés se centra en resultados que minimicen el diagnóstico incorrecto y sobre todo que haya menos pacientes tratados entre los que no deberían haber sido tratados (FP). En los resultados se observa que cuando mayor es la prevalencia de la enfermedad en población escolar peor se comporta el IPA, y éste muestra mejores resultados en muestras poblacionales, es decir, en población similar en la que fue originalmente desarrollada.

Calidad muy baja

Se observa heterogeneidad entre los estudios, debido sobre todo al estudio cubano donde se incluyen a pacientes con sintomatología más grave, niños que han estado ingresados en el hospital por cuadros de sibilancias. Posiblemente también explicada por las diferentes características poblacionales y la variabilidad de la prevalencia de asma (desde un 21% hasta un 35%) e incidencia de algunas de las enfermedades (dermatitis atópica) valoradas en el IPA. Además, se trata de un índice no validado en el contexto español.

La capacidad predictiva del IPA en las poblaciones de los estudios no es para nada satisfactoria, en el mejor de los casos se ha observado un coeficiente de verosimilitud positivo (LR+) y negativo (LR-) de 3,34 y 0,72, respectivamente, en un estudio de base poblacional (78), resultados similares a los obtenidos en la muestra de base poblacional donde fue desarrollada.

Los resultados de validez del índice IPA siguen sin ser favorables y siguen siendo necesarios estudios que validen el índice propuesto en nuestro contexto, así como el desarrollo de nuevos índices con mayor capacidad predictiva.

En relación a la **validez de los nuevos índices** propuestos en los estudios seleccionados, cabe mencionar que dos de ellos (76, 78) son índices sencillos basados en la frecuencia de exacerbaciones. Los otros dos (75, 77), además de la frecuencia de sibilancias, también incluyen otros factores de riesgo.

Rodríguez-Martínez et al. (77) pretenden comparar el comportamiento de la también conocida **escala de puntuación PIAMA** en una población de preescolares con sibilancias recurrentes o con alguna sibilancia con el comportamiento del IPA. Para ello se aplican ambos índices en la misma población de edad preescolar y el diagnóstico clínico de dicha población en edad escolar. Por falta de datos, no toda la muestra estudiada con el PIAMA pudo clasificarse con el IPA y la prevalencia de asma observada en la muestra analizada con PIAMA fue mucho mayor que en la muestra que pudo ser clasificada con IPA (53,7% frente a 22,6%). Los resultados mostraron que en dicha población, un 34% de la población fueron mal clasificados con el PIAMA (9% de FP y 24% de FN) y un 29% con IPA (16% de FP y 12% de FN). Aun, así, los valores de LR para ambos test fueron similares que el IPA (LR+ 2,59 para PIAMA frente a 2,06 para IPA y LR- 0,58 frente a 0,72 respectivamente)

**Calidad
baja**

Coronel C et al. (75), por su parte, proponen un **nuevo índice** no desarrollado mediante análisis multivariante y no validado, y comparan su aplicación con la aplicación del IPA en la misma población hospitalaria de 312 pacientes menores de tres años ingresados por presentar tres o más episodios de sibilancias en el último año, asociados o no a resfriados. Con una prevalencia de sibilancias del 34,6% el nuevo índice propuesto se comporta con exactitud mostrando un LR+ de 12,4 y un LR- de 0,09, con tan solo 8% de diagnósticos desacertados (5% de FP y 3% de FN). Por el contrario, el IPA muestra un LR+ de 0,95 y un LR- de 1,19, con un 60% de diagnósticos desacertados (53% de FP y 7% de FN), completamente inadecuado para dicha población. Se cree que estos resultados desfavorables puedan ser debidos a la población más severa incluida en este estudio, aunque se desconoce su razón real.

**Calidad
baja**

Dos de los estudios incluidos comparan el IPA estricto con **índices sencillos basados en la frecuencia de sibilancias**. En el primero de ellos (76) realiza una validación del índice IPA en una cohorte de base poblacional en Reino Unido comparándolo con el nuevo índice más sencillo (tabla a). El estudio evaluó el riesgo de asma en edad escolar mediante un índice basado en la frecuencia de sibilancias a los tres años en 1954 pacientes infantiles y comparó el riesgo con las tasas de asma a los siete y 10 años.

Tabla a. **Nuevo índice sobre frecuencias de sibilancias**

- Sibilancias precoces (**EW**): algún episodio antes de los dos o tres años de edad.
- Sibilancias persistentes (**Persistent EW**): episodios en el último año evaluado a los dos y tres años.
- Sibilancias frecuentes precoces (**EFW**): ≥ 4 crisis en el último año evaluado a los dos ó tres años.
- Sibilancias frecuentes persistentes (**Persistent EFW**): ≥ 4 crisis en el último año evaluado a los dos y tres años. La validación mostró unos resultados similares sobre el riesgo de asma a los siete años entre la aplicación de IPA en la cohorte de Tucson (utilizada para el desarrollo del índice) y la cohorte de Leicester (OR IPA estricto 9,8 y OR 8,2 respectivamente) (los que son IPA + tienen 9,8 (en la muestra de Tucson) o 8,2 (en la muestra de Leicester) veces más probabilidad de ser asmáticos).

Cuando se analiza la cohorte del estudio con ambos índices (el nuevo propuesto y el IPA) se obtienen unos resultados comparables: Nuevo índice-EFW: S: 41(34-48) %, E: 91(89-92) %, VPP: 36%(30-42), VPN: 92 (91-93)%, LR+:4,56 (vs. IPA estricto: S: 37%(30-44), E: 93% (92-95), VPP: 40% (32-48), VPN: 93% (91-94), LR+: 5,29).

En el estudio se realiza un análisis de sensibilidad, en la que se muestran los resultados de la validez de los dos índices en una subpoblación de solo pacientes infantiles con sibilancias precoces a los tres años. Esta es una población más cercana a la de nuestro interés, que serían los niños que acuden a consulta por sibilancias, por eso nos hemos basado en la evaluación de los resultados de dicho sub-análisis:

Seleccionando como punto de cohorte la existencia de ≥ 4 crisis en el último año evaluado a los dos ó tres años, es decir, la **categoría EFW del nuevo índice propuesto**, se observa una S: 55%, E: 74%, VPP: 36%, VPN: 86%, LR+:2,12 y LR- 0,61 (vs. IPA Estricto: S: 49% , E: 81%, VPP: 40%, VPN: 86%, LR+: 2,58 y LR- 0,63). Ambos índices obtienen un LR + insuficiente para confirmar el diagnóstico de asma. Esto supone que para la prevalencia del estudio, 32%: un 32,1% de la población será incorrectamente clasificado con el nuevo índice propuesto, 14,5% de los niños serán tratados de forma innecesaria con glucocorticoides inhalados (**FP**) y al 17,6% se les retrasará el inicio del tratamiento (**FN**). Para una prevalencia del 28% (estimada en nuestro contexto) habrá un 19% de FP y un 12,6% de FN.

Calidad moderada

El segundo de los estudios (78) pretende evaluar si la severidad de episodios de obstrucción de vías respiratorias (OVR) en los dos primeros años predice el asma a los diez años. Para ello propone un **índice o escala de riesgo basado en la frecuencia y persistencia de OVR y hospitalizaciones durante los dos primeros años** (Tabla b). Selecciona una muestra de casos y controles de una cohorte poblacional de nacimiento y realiza análisis mediante regresión logística ajustado por sexo, atopia familiar y dermatitis atópica, así como por sensibilización alérgica a los dos años.

Tabla b. Escala de severidad (0-12) como nuevo índice predictivo

Episodios OVR y/o persistencia	Puntos		N.º hospitalización	Puntos
Ninguno	0	+	Ninguno	0
1-2 episodios o 1 mes de persistencia	1		1	2
3-4 episodios	2		2	4
2-3 meses de persistencia	3		>2	6
5-6 episodios	4			
4-6 meses de persistencia	5			
>6 episodios o >6 meses de persistencia	6			

Cuando se analiza la cohorte del estudio con el **nuevo índice propuesto** se obtienen mejores resultados que los obtenidos con el índice IPA en la misma población. Seleccionando como punto de cohorte **una puntuación >5 en la escala de severidad** el nuevo índice muestra una: S: 51%, E: 88%, VPP: 54%, VPN: 87% y LR+:4,33 y LR- de 0,55 (vs. IPA Estricto: S: 57%, E: 83%, VPP: 48%, VPN: 87%, LR+: 3,34 y LR- de 0,52). Esto supone que para la prevalencia del estudio, 21,3%: un 20% de la población será incorrectamente clasificado, 9,8% de los niños serán tratados de forma innecesaria con glucocorticoides inhalados (**FP**) y al 10,5% se les retrasará el inicio del tratamiento (**FN**). Para una prevalencia del 28% (estimada en nuestro contexto) habrá un 8,6% de FP y un 13,7% de FN.

**Calidad
baja**

Se trata de un solo estudio de casos y controles anidado a una cohorte prospectiva que evalúa este índice, con un número discreto de pacientes, el índice no está validado en nuestra población lo que supone una incertidumbre sobre si su comportamiento será el mismo que el de la población original (evidencia indirecta) por ello se considera que la calidad de la evidencia es baja.

En resumen, se considera que la escala de puntuación PIAMA (77) y el nuevo índice propuesto por Coronel et al. (75) no aportan beneficios significativos frente al IPA y tampoco suponen una ventaja para su aplicación en nuestro medio de interés. En relación con los índices basados en sibilancias muestran resultados comparables al IPA. Los resultados del índice propuesto por Devulapalli et al. (78) proceden de su aplicación en una muestra de casos y controles procedentes de una muestra poblacional; mientras que los resultados del índice propuesto por Leonardi et al. (76) proceden de una población más similar a la de nuestro interés y por ello se confía más en su aplicabilidad en la misma.

Resumen de la evidencia

Calidad muy baja	Las estimaciones de validez del IPA estricto muestran altas tasas de FP y un muy bajo valor predictivo. Desde un 16% hasta un 66% de la población será incorrectamente clasificado, en poblaciones con diferentes prevalencias de enfermedad. Además, el índice no está validado en su diseño, ni en nuestro contexto (75-78).
Calidad baja	El nuevo índice propuesto por Coronel se comporta con exactitud mostrando solo un 8% de diagnósticos desacertados (5% de FP y 3% de FN) en una población hospitalaria, con una prevalencia de sibilancias del 34.6%. El índice no fue desarrollado mediante análisis multivariante, ni fue validado en su diseño ni en nuestro contexto (75).
Calidad baja	Las estimaciones de validez de la nueva escala de riesgo basado en la frecuencia de obstrucción de vías respiratorias y hospitalizaciones durante los dos primeros años, propuesta por Devulapalli y seleccionando como punto de cohorte una puntuación >5 en la escala de severidad, muestra un 20% de clasificaciones incorrecta (10% de FP y 10% de FN) en una muestra infantil de base poblacional. El índice no está validado en su diseño, ni en nuestro contexto (78).
Calidad moderada	El índice nuevo propuesto por Leonardi y basado en la frecuencia de sibilancias muestra altas tasas de pacientes incorrectamente clasificados (un 32% de pacientes: 17,6% de FP y 14,5% de FN) en la subpoblación de pacientes infantiles con sibilancias precoz a los tres años. El índice no está validado en su diseño, ni en nuestro contexto (76).
Calidad baja	El índice nuevo propuesto por Rodríguez-Martínez conocido como escala de puntuación PIAMA, muestra que un 34% de la población de preescolares, de riesgo con sibilancias recurrentes o con alguna sibilancia, fueron mal clasificados (9% de FP y 24% de FN). El índice no está validado en su diseño, ni en nuestro contexto (77).

De la Evidencia a la recomendación

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

1. La calidad global de la evidencia es la siguiente para cada una de las comparaciones:
 - C1: Herramienta de predicción IPA estricto VS. Diagnóstico clínico (a los seis años), muy baja.
 - C2: Herramienta Nueva-1 (Coronel) VS. Diagnóstico clínico (a los seis años), baja.
 - C3: Herramienta Nueva-2 (Devulapalli) VS. Diagnóstico clínico (a los 10 años), baja.
 - C4: Herramienta Nueva-3 (Leonardi) VS. Diagnóstico clínico (a los seis años), moderada.

- C5: Herramienta Nueva-4 (PIAMA- Rodríguez) VS. Diagnóstico clínico (a los seis años), baja.

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

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

Se trata índices no validados en el contexto español.

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

Herramienta 1: Resultados IPA sin combinar:

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

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

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

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

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

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

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

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

Incertidumbre sobre si las implicaciones serán consideradas igual por clínicos o por pacientes, y si habrá variabilidad dentro de la población.

Los índices que precisan extracción sanguínea pueden suponer una menor aceptabilidad por parte de los padres de los pacientes.

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

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

Por lo tanto,

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

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

Recomendaciones

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

5.2. Medición de la Fracción exhalada de Óxido Nítrico

Preguntas a responder:

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

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

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

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

Evidencia científica

La guía SIGN (45) no hace ninguna recomendación en relación a la medición de la FeNO, mientras que la guía GEMA (46) y la guía ATS (*American Thoracic Society*) (82) sugieren la utilización de la medición de la FeNO para apoyar el diagnóstico de asma en situaciones en las que se requiere de evidencia objetiva.

En la búsqueda de estudios originales se preseleccionaron cinco estudios (83-87), aunque finalmente se seleccionó un único estudio (83). Entre los cuatro artículos excluidos se encuentran dos protocolos (84, 85), un estudio transversal (86) y otro artículo en el que se estudiaba la asociación de la medición de la FeNO a los ocho años con fenotipos sibilantes específicos (87).

El estudio seleccionado (83) es un estudio longitudinal y prospectivo en el que se analiza el valor añadido de la medición de la FeNO en niños pequeños para predecir asma en la edad escolar, junto con otros factores de riesgo, como la historia maternal de alergia, la presencia de IgE específica, el diagnóstico de eccema o la frecuencia de sibilancias a los cuatro años de edad.

Los autores concluyen que añadir la medición de la FeNO en niños que tienen una probabilidad pretest intermedia o alta de tener sibilancias a los ocho años de edad puede cambiar la probabilidad post-test de forma clínicamente relevante e independiente del nivel de IgE y la historia clínica del niño, y que el OR de **tener sibilancias a los ocho años de edad** es de 1,57 (IC95% de 1,10 a 2,23) cuando el nivel de la FeNO es 1,95 veces mayor que el valor de referencia (ver Figura 1).

**Calidad
baja**

Figura 1. Probabilidad de asma según el valor de la FeNO, ajustado por diferentes factores

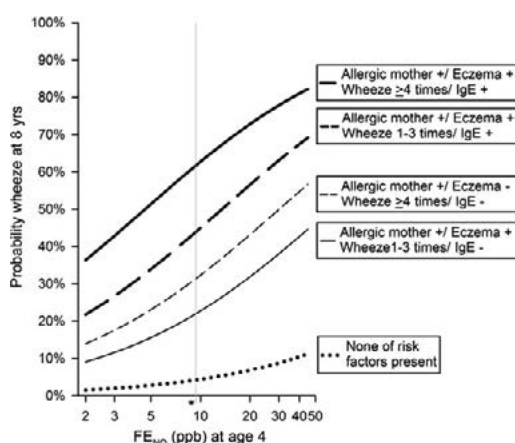


Figure 5 Predicted probability of 'asthma symptoms' depending on FENO (fraction of exhaled nitric oxide) at 4 years. Predicted probability for 'wheezing' at age 8 is modelled for FENO values (unit: parts per billion) measured at age 4, adjusted for specific immunoglobulin E (IgE), allergic mother, doctor's diagnosis of eczema and wheezing frequency at age 4. Different lines represent children with different subsets of risk factors. The horizontal axis is in log scale. *The vertical grey line represents the geometrical mean FENO in the study population and can be used to determine the pretest probability of wheeze at 8 for individual children.

Sin embargo, sólo se consiguieron datos de la FeNO e IgE específica de 185 de los 848 niños incluidos, y los resultados que se presentan derivan de la imputación de datos a través de técnicas estadísticas complejas. En cuanto a la medición de la FeNO, de los 848 niños, 180 no consintieron hacer la prueba, 179 no pudieron realizarla porque no se disponía de un analizador, 140 niños no realizaron la prueba con éxito (miedo, incapacidad para hacerla...), hubo problemas técnicos en 33 casos y en 10 las mediciones fueron de mala calidad, por lo que finalmente sólo se consiguió medir el nivel de la FeNO en 306 de los 848 niños.

Resumen de la evidencia

Calidad baja	La adición de la medición de la FeNO en niños con probabilidad pretest intermedia-alta de tener sibilancias a los ocho años de edad puede cambiar la probabilidad post-test de forma clínicamente relevante y de forma independiente del nivel de IgE y la historia clínica del niño (83).
-------------------------	--

De la Evidencia a la recomendación

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

1. La calidad global de la evidencia es baja.

Añadir la FeNO en niños con una p pretest intermedia-alta de tener sibilancias a los 8 años de edad puede cambiar la probabilidad post-test de forma clínicamente relevante e independiente a la IgE y a la historia clínica del niño. El OR de tener sibilancias a los 8 años de edad es de 1,57 (IC95% de 1,10 a 2,23) cuando el nivel de la FeNO es 1,95 veces mayor que el valor de referencia

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

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

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

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

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

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

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

Recomendaciones

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

6. Diagnóstico y monitorización del tratamiento

Preguntas a responder:

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

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

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

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

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

Evidencia científica

Las recomendaciones de las guías seleccionadas no son consistentes. La guía SIGN (45) no hace una recomendación al respecto, y las guías GEMA (46) y de la ATS (82) recomiendan, aunque de forma débil, la medición de la FeNO en este contexto.

Se han identificado dos informes de ETS (88, 89). El primer informe (88) concluye que la medición de la FeNO puede ser utilizada por los neumólogos en el diagnóstico y la monitorización del asma. El segundo informe considera que la medición de la FeNO se encuentra en fase experimental/en investigación y que sigue sin haber un punto de corte validado y estandarizado que permita su utilización en el diagnóstico de asma (89).

Se ha encontrado una revisión sistemática (90) que valora la precisión de la medición de la FeNO en el diagnóstico de broncoespasmo inducido por el ejercicio. En esta revisión, en la que se incluyen estudios con pacientes con asma así como pacientes con sospecha de asma, se concluye que la medición de la FeNO puede ser una herramienta importante para evitar la realización de un test del ejercicio cuando se obtiene un resultado negativo.

Se han identificado 10 estudios con pacientes consecutivos (91-100), siete de los cuales (91-97) utilizaron como comparación el diagnóstico de asma basado en síntomas, junto con los resultados de las pruebas de broncodilatación e hiperrespuesta bronquial. En el estudio de Berkman et al. 2005 (98) se utiliza como comparador el diagnóstico realizado por síntomas junto con la variabilidad del FEV₁ en el seguimiento, tanto en respuesta a una prueba broncodilatadora o debido a la respuesta al tratamiento con glucocorticoides y/u otros medicamentos. Otros estudios (99, 100) realizan el diagnóstico de asma mediante síntomas y prueba de hiperrespuesta bronquial. Por otro lado, sólo dos de los 10 estudios incluyen pacientes de entre cinco y 18 años (93, 97).

En la tabla 1 se presentan los datos de sensibilidad y especificidad obtenidos en cada uno de los 10 estudios. La sensibilidad oscila entre el 32% y el 88%, siendo mejores los valores de especificidad (entre el 64% y 92%). Los valores predictivos positivos (VPP) van desde el 54,2% hasta el 94,3% y los negativos (VPN) desde el 48,6% al 92%.

Tabla 1. **Resultados de Sensibilidad y Especificidad de los estudios incluidos**

Referencia	Punto corte	Problemas técnicos	n	P* (%)	VP (n)	VN (n)	FP (n)	FN (n)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	LR+**	LR-**
Dupont 2003	13ppb	-	240	67	137	63	16	24	85	80	89,5	89,5	4,25	0,19
Smith 2004	20ppb	3	47	34	14	22	6	2	88	79	70	92	4,09	0,16
Berkman 2005	7ppb	No	85	47	33	41	4	7	82,5	91,1	89,1	85,4	9,28	0,19
Fortuna 2007	20ppb	No	50	44	17	18	10	5	77	64	62	78	2,16	0,35
Sivan 2009	19ppb	#	150	70,7	40	93	11	6	86	89	92	80	7,82	0,16
Scheider 2009	46ppb	-	160	46,9	24	51	6	51	32	93	80	61	4,53	0,73
Pedrosa 2010	40ppb	-	114	30,7	26	57	22	9	74,3	72,5	54,2	86,6	2,70	0,35
Fukuara 2011	40ppb	-	61	69	33	17	2	9	78,6	89,5	94,3	65,4	7,46	0,24
Cordeiro 2011	27ppb	-	114	37	33	66	6	9	78	92	86	87	9,43	0,23
Woo 2012	22ppb	-	245	68	95	68	10	72	56,9	87,2	90,5	48,6	4,44	0,50

Incluyen sólo niños colaboradores; *P=Prevalencia; **LR+: 1-2 inútil; 2-5 moderado; 5-10 bueno; 10-50 excelente; LR-: 1-0,5: inútil; 0,5-0,1: moderado; 0,1-0,02: bueno; 0,02: excelente.

Si la medición de la FeNO se aplica en pacientes con una probabilidad pretest del 48% (lo que supone que haya 480 casos por cada 1000), habrá 336 **verdaderos positivos** y 144 **falsos negativos**, es decir, 144 pacientes con asma por cada 1000 pacientes que la prueba no ha sido capaz de clasificar como asmáticos. De los 520 pacientes que no tienen asma y a los que se les ha aplicado la prueba, 82 serán **falsos positivos**, es decir, 82 pacientes de 1000 habrán recibido un falso diagnóstico de asma, mientras que 438 habrán sido bien clasificados como **verdaderos negativos**.

**Calidad
baja**

**Calidad
baja**

En cuanto a utilizar la medición de la FeNO para evitar pruebas de hiperrespuesta bronquial, la guía de ATS identifica un estudio realizado en adultos (98) que utiliza la medición de la FeNO como variable subrogada de hiperrespuesta bronquial (82). Los autores concluyen que se puede utilizar la medición de la FeNO para el diagnóstico de asma en pacientes con síntomas respiratorios no específicos, ya que se trata de un test seguro, sencillo y con un valor diagnóstico comparable al de las pruebas convencionales de provocación bronquial. En este estudio se define como punto de corte óptimo para diferenciar asmáticos de no asmáticos un nivel de la FeNO de 7ppb, de forma independiente al criterio utilizado para definir el diagnóstico de asma (PC_{20} -Concentración de estímulo en el aerosol inhalado que produce una caída del 20% en el FEV_1 - para metacolina $\leq 3\text{mg/ml}$, PC_{20} para adenosín monofosfato de 150 mg/ml o variación de $FEV_1 >10\%$ para el test del ejercicio). Sin embargo, el flujo utilizado para medir la FeNO fue de 250 ml/s y no de 50 ml/s, como es lo habitual. Además, los autores señalan que el punto de corte óptimo de la FeNO para el diagnóstico de asma dependerá de la población de estudio, indicando que en este caso se ha realizado en una población de alta prevalencia (47%).

En otro estudio en pacientes con síntomas de asma en los que no se ha demostrado reversibilidad bronquial, un valor mayor de 34 ppb tiene un alto valor predictivo de asma (101); sin embargo, un valor menor o igual a 34 ppb no descarta la presencia de hiperrespuesta bronquial (definida como $PC_{20} < 16$ de metacolina), por lo que en esos casos se tendría que pedir una prueba de provocación para confirmar el diagnóstico de asma. Otro estudio realizado en adultos con síntomas de enfermedad obstructiva respiratoria, concluye que se puede confirmar y descartar el diagnóstico de asma utilizando como puntos de corte valores mayores que 46 ppb y menores que 12 ppb, respectivamente, lo que supone que para evitar una prueba de provocación bronquial en un paciente se deben realizar mediciones del nivel de la FeNO en tres pacientes con síntomas y con resultados espirométricos no sospechosos (94) (hiperrespuesta bronquial a metacolina definida como $PC_{20} \leq 16\text{mg/ml}$).

Resumen de la evidencia

Calidad baja	En pacientes con probabilidad pretest del 48%, habrá 336 verdaderos positivos y 144 falsos negativos, es decir 144 pacientes con asma por cada 1000 pacientes que la prueba no ha sido capaz de clasificar como asmáticos. De los 520 pacientes que no tienen asma y a los que se les ha aplicado la prueba, 82 serán falsos positivos, es decir, 82 pacientes de 1000 habrán recibido un falso diagnóstico de asma, mientras que 438 habrán sido bien clasificados como verdaderos negativos (91-100).
---------------------	---

De la Evidencia a la recomendación

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

1. La calidad global de la evidencia es baja.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Recomendaciones

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

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

Cada vez hay mayor evidencia de que la respuesta a tratamiento con esteroides es más probable en pacientes que presentan inflamación eosinofílica, y una forma indirecta de valorar este tipo de inflamación es midiendo la fracción de óxido nítrico exhalado (FeNO). A este respecto, se ha demostrado que los niveles de la FeNO disminuyen de forma dosis dependiente con el tratamiento glucocorticoide y que aumentan cuando dicho tratamiento se retira (102).

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

Evidencia científica

La guía del SIGN (45) señala que se necesitan más estudios para establecer si se pueden identificar subgrupos de pacientes con asma en los que el tratamiento guiado por biomarcadores sea efectivo. Sin embargo, las guías GEMA (46) y ATS(82) sí la recomiendan (GEMA de forma débil y ATS de forma fuerte).

Un informe de evaluación publicado por AETSA (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía) (103) concluye que la validez clínica de la utilización de la determinación de los valores de la FeNO para el control del asma infanto-juvenil no ha sido establecida de forma concluyente, y que su utilización no mejora los resultados.

Se ha encontrado una revisión Cochrane (104) y otra revisión más reciente basada en los mismos resultados de la revisión Cochrane, aunque centrada en los ensayos realizados en niños (105).

En la tabla GRADE se presentan los resultados de los cuatro estudios en niños (106-109) incluidos en la revisión Cochrane (104), ya que posteriormente no se han identificado nuevos estudios al respecto.

Según los autores, estos estudios difieren de forma significativa en la definición de lo que se considera como exacerbación de asma, los puntos de corte utilizados para la FeNO y en las estrategias seguidas para ajustar la medicación. De Jongste et al. 2009 (108) define «exacerbación de asma» como «visitas a urgencias, hospitalizaciones o «curso de prednisolona oral»; Fritsch et al. 2006 (109) la define como uso oral de glucocorticoides, visita no programada por síntomas de asma en las últimas cuatro semanas, y/o aumento de los síntomas de asma y/o disminución de más de 10% del FEV₁ (L). Pijnenburg et al. 2005 (7) define una exacerbación como deterioro de los síntomas que requiere un curso de prednisolona oral, y Szeffler et al. 2008 (107) combina el ingreso hospitalario, las visitas no programadas y el uso oral de prednisona. La comparación frente a la que se estudia la medición de la FeNO también difiere en los cuatro estudios. De Jongste et al. 2009 (108) se basan en la puntuación de los síntomas, que es enviado vía electrónica cada tres semanas. Fritsch et al. (109) basaban su decisión de tratamiento en síntomas, uso de β2 de corta duración y la función pulmonar. Pijnenburg et al. (7) usaban las escalas de síntomas de los diarios, y Szeffler (107) tenía en cuenta la estrategia de la NAEPP (*National Asthma Education and Prevention Program*).

En cuanto a la edad y el tipo de pacientes incluidos en los estudios, Pijnenburg et al. 2005 incluye niños de seis a 18 años de edad con asma atópico; Szeffler et al. 2008 incluye pacientes con asma persistente de 12 a 20 años, de Jongste et al. 2009, pacientes de seis a 18 años con asma leve o moderada y por último, Fritsch et al. 2006, incluye a niños de seis a 18 años con asma leve-moderada persistente, todos con un prick test o RAST positivo al menos a uno de los siete aeroalérgenos comunes.

En lo que a resultados se refiere, se observa que con la estrategia para guiar el tratamiento con GCI que añade la medición de la FeNO disminuye el **número de pacientes con una o más exacerbaciones** (DR de -0,063 (IC95% de -0,124 a 0,002)) en comparación a la estrategia basada en síntomas con o sin espirometría o pico flujo. Sin embargo, esto lo hace a expensas de una mayor **dosis de glucocorticoides inhalados final** (DM de 140,18 µg (IC95% de 28,94 a 251,43)).

Calidad moderada

Calidad baja

Además, no se observan diferencias significativas en el **% predicho del FEV₁%** (DM de 1,81 (IC95% de 0,64 menos a 4,25 más)) y ni en la **escala de síntomas** (DEM de 0,04 más (IC95% de 0,11 menos a 0,2 más)).

Calidad baja-moderada

Resumen de la evidencia

Calidad moderada	La estrategia para guiar el tratamiento con GCI a la que se le añade la medición de la FeNO disminuye el número de pacientes con una o más exacerbaciones (DR de -0,063 (IC95% de -0,124 a 0,002)), aunque a expensas de aumentar la dosis de glucocorticoides inhalados final (DM de 140,18 µg (IC95% de 28,94 a 251,43)) (106-109).
-------------------------	---

De la Evidencia a la recomendación

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

1. La calidad global de la evidencia es moderada.

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

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

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

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

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

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

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

Recomendaciones

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

7. Tratamiento farmacológico

7.1. Montelukast en monoterapia

Preguntas a responder:

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

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

A pesar de que la mayoría de las guías recomiendan los glucocorticoides inhalados (GCI) como tratamiento de elección para niños con asma, de cualquier gravedad y de todas las edades, en el caso de niños preescolares con sibilancias/asma desencadenadas por infecciones víricas algunas guías proponen los antileucotrienos como tratamiento de elección, (110) ya que existe controversia sobre la eficacia del tratamiento con GCI en estos niños.

En la Guía de Práctica Clínica sobre Asma de Osakidetza/Servicio Vasco de Salud de 2005 (21) se recomiendan los GCI como tratamiento preventivo de elección tanto en niños como en adultos al considerarse que son más eficaces que las cromonas y los antileucotrienos e indicándose además que no se recomienda el uso de antileucotrienos en monoterapia de mantenimiento en niños y adultos con asma.

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

Evidencia científica

La guía SIGN (45) no considera la utilización de montelukast en niños preescolares con asma. La guía GEMA (46) indica que los antileucotrienos son eficaces aunque en menor medida que los GCI para el control del asma infantil. En la Guía de Práctica Clínica sobre Asma de Osakidetza/Servicio Vasco de Salud (21) no se recomienda la utilización de antileucotrienos en monoterapia tanto en niños como en adultos.

Montelukast versus placebo

Se han encontrado dos tipos de estudios: tres ECAs en los que se valora la eficacia del tratamiento con montelukast en niños con episodios de sibilancias/asma intermitente desencadenados por infecciones respiratorias (111-113) y tres ECAs en niños con asma persistente (114-116) en los que se valora la utilización de montelukast de forma continuada como tratamiento preventivo de exacerbaciones de asma. En todos los casos se trata de estudios que están financiados por la industria.

En el caso de sibilancias/asma intermitente, y en relación al número de **pacientes con exacerbaciones que requieren glucocorticoides orales**, Bisgaard et al. (111) señalan un Relative Rate (ratio de eventos por año) de 0,82 (IC95% de 0,54 a 1,25) para los niños tratados con montelukast diario frente a placebo y Robertson et al. (112) un OR de 0,81 (IC95% de 0,56 a 1,17) para los niños tratados con montelukast intermitente. El estudio de mayor calidad (113), que define la variable principal número de ataques de asma como número de episodios que requieren utilización de recursos (no sólo glucocorticoides orales), tampoco encuentra diferencias significativas entre los niños tratados de forma diaria o episódica con montelukast frente a placebo. En el estudio de Bisgaard (111), que define la exacerbación como el aumento de síntomas y uso de β 2-agonista 2 veces/día como mínimo, uso de glucocorticoide oral o inhalado como rescate uno o más días u hospitalización por asma, se señala que montelukast reduce las exacerbaciones frente a placebo en un 31,9% de los casos.

**Calidad
muy baja**

En cuanto a las **hospitalizaciones**, no se encuentran diferencias significativas en ninguno de los estudios que reportan datos al respecto (111, 112), tanto en el porcentaje de pacientes hospitalizados (111) (4,2% en el grupo tratado con montelukast frente al 5,8% en el grupo placebo) como en el porcentaje de episodios que acaban en hospitalización (112) (2,9% vs 3,9%, respectivamente).

**Calidad
muy baja**

En relación a la **presencia o gravedad de los síntomas** en los episodios, no se encuentran diferencias en el porcentaje de días sin síntomas (113), pero sí en la puntuación total o media de los síntomas durante los episodios de asma entre ambos grupos de tratamiento. En uno de los estudios (112) la puntuación total de todos los episodios fue menor para el grupo montelukast (mediana 37; RIC de 19 a 62) que para el placebo (mediana 43; RIC de 22 a 73) (112) y en el segundo, la media diaria de síntomas durante los 12 días de tratamiento del episodio también fue menor para el grupo tratado con montelukast de forma intermitente (113).

**Calidad
baja**

En referencia al **uso de β 2-agonistas**, en uno de los estudios (113) se produce una reducción significativa del número de pulsaciones diarias durante el episodio (0,31 pulsaciones menos al día (IC95% de -0,54 a -0,03) en el grupo tratado con montelukast de forma intermitente frente a placebo), pero no así en el segundo estudio (mediana de 36 pulsaciones en ambos grupos de tratamiento) (112).

**Calidad
baja**

Por último, un único estudio recoge un **menor número de abandonos por efectos adversos clínicos** en el grupo tratado con montelukast frente a placebo (OR 0,094 (IC95% de 0,01 a 0,72) (111).

**Calidad
baja**

El estudio de Valovirta (113) incluye niños con enfermedad leve, lo que explica que sólo el 50% de los episodios culminen en un ataque de asma. Además incluyen aproximadamente un 16% de niños menores de dos años, grupo de edad excluido en el estudio de Bisgaard (111). En este último estudio el 15% de los pacientes tenían síntomas consistentes de asma persistente y no intermitente.

En el caso del asma persistente se han encontrado tres estudios (114-116), dos de los cuales fueron diseñados para evaluar la seguridad y tolerabilidad de montelukast, uno en niños de entre dos y cinco años (114) y el segundo en menores de dos años de edad (115).

En relación al **porcentaje de pacientes con exacerbaciones que requieren glucocorticoides orales**, en el estudio de Knorr et al. (114) es menor en el grupo tratado con montelukast frente a placebo (19% versus 28%, respectivamente), aunque en el de Adelsberg et al. (115) no se encuentran diferencias significativas, lo que se atribuye a que el diseño del estudio se hizo para evaluar seguridad y no la eficacia del tratamiento.

**Calidad
muy baja**

En cuanto a los **síntomas de asma**, en uno de los estudios montelukast reduce el número de días con síntomas (114) y en otro estudio produce una reducción significativa de la puntuación total obtenida frente a placebo (Mediana puntuación montelukast de 5,5 (RIC de 0 a 9) a 1,5 (RIC de 0 a 6); del grupo placebo de 3 (RIC de 1 a 8) a 4 (de 1 a 8)) (116).

**Calidad
muy baja**

En cuanto al **uso de β 2-agonistas**, uno de los dos estudios señala un menor número de días de uso ($p=0,001$) (114), mientras que el otro indica que el uso disminuye sólo en los niños menores de dos años con rinitis alérgica o dermatitis atópica (115).

**Calidad
muy baja**

El único estudio (114) que mide la diferencia en la puntuación obtenida para la **calidad de vida** así como el número de **abandonos por efectos adversos** no encuentra diferencias significativas entre el grupo tratado con montelukast y el grupo placebo.

**Calidad
baja-muy
baja**

Montelukast versus glucocorticoides inhalados

En cuanto a la eficacia y seguridad de montelukast frente a los glucocorticoides inhalados en niños preescolares, se ha encontrado un artículo que valora esta pregunta mediante el sistema GRADE(110). Sin embargo, este artículo no indica la estrategia de búsqueda utilizada, por lo que se decide realizar una búsqueda de estudios originales desde 2005, encontrándose otro estudio realizado en preescolares (117) en el que se compara el uso de montelukast, fluticasona y placebo en niños que presenten síntomas que «justifiquen» el tratamiento.

Uno de los tres artículos considerados (118) analiza la eficacia de montelukast, budesonida y placebo en el tratamiento episódico del asma intermitente, no encontrando diferencias en el número de **pacientes que requieren ciclos de glucocorticoide oral**, en la proporción de **días sin síntomas** ni en la **calidad de vida** de los niños. El **número de pacientes hospitalizados** es mayor en el grupo montelukast frente al grupo de GCI (6,3% vs 2,1%, respectivamente), pero la diferencia no es significativa. **Calidad muy baja**

Tampoco se encuentran diferencias significativas en el **aumento de talla a los 12 meses de seguimiento**. **Calidad baja**

Los dos estudios (117, 119) restantes incluyen niños con asma persistente. En relación al **porcentaje de niños que requiere glucocorticoides orales o medicación adicional para el asma**, el estudio de Szeffler et al. (119) concluye que éste es significativamente menor en el grupo tratado con budesonida, aunque la diferencia deja de ser significativa a las 52 semanas de seguimiento (RR 1,25 (IC95% de 0,92 a 1,72)). **Calidad muy baja**

En relación al efecto sobre los **síntomas**, uno de los estudios no encuentra diferencias, aunque el estudio de Kooi et al. (117) sugiere un efecto beneficioso de la fluticasona en comparación con placebo pero no frente a montelukast. **Calidad muy baja**

En cuanto a la diferencia en la **calidad de vida o abandonos por efectos adversos** (119), no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento. **Calidad muy baja**

Los autores de la revisión GRADE encontrada concluyen que en niños preescolares con sibilancias recurrentes, los antileucotrienos no son más efectivos o seguros que los glucocorticoides inhalados, aunque la calidad de la evidencia encontrada es muy baja.

Resumen de la evidencia

Calidad muy baja	El uso intermitente tanto de montelukast como de budesonida en los episodios de sibilancias por infecciones respiratorias de etiología viral no mejora los resultados en salud (111-113, 118).
Calidad muy baja	En el asma persistente el tratamiento con budesonida disminuye el número de pacientes que requieren glucocorticoides orales en comparación con montelukast(117, 119).
Calidad muy baja	Montelukast puede tener algún efecto beneficioso versus placebo en el tratamiento del asma persistente (114-116).

De la Evidencia a la recomendación

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

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

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

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

En preescolares con sibilancias/asma intermitente, montelukast administrado al comienzo de una IRS de etiología viral o de forma continua no disminuye el número de pacientes que requieren glucocorticoide oral, aunque hay evidencia controvertida sobre la severidad de los síntomas y el uso de β 2-agonistas.

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

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

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

2. El balance entre beneficios y riesgos:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Recomendaciones

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

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

La Guía de Práctica Clínica sobre Asma de Osakidetza/Servicio Vasco de Salud (21) recomienda como tratamiento de primera elección para la prevención de exacerbaciones asmáticas en niños con asma leve persistente la utilización de glucocorticoides inhalados. Sin embargo, sus posibles efectos adversos sobre el crecimiento y el tipo de vía por la que éstos se administran han favorecido el aumento del uso de montelukast.

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

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

Evidencia científica

En la guía GEMA de 2009 (46) se considera que el tratamiento de elección en el asma leve persistente son los GCI a dosis bajas utilizado de forma regular, aunque también se señala que los antagonistas de los receptores de leucotrienos puede considerarse como tratamiento alternativo. En la guía SIGN (45) se recomiendan los glucocorticoides inhalados como los fármacos para alcanzar los objetivos del tratamiento de prevención, tanto para adultos como niños con asma.

Se han encontrado tres revisiones sistemáticas que respondían a la pregunta clínica (120-122). La revisión de Cochrane está desactualizada (búsqueda hasta el año 2003) (122). La revisión de Miceli Sopo (120) es narrativa y la búsqueda de literatura se realiza hasta 2008. La última revisión identificada (121), además de incluir la búsqueda más reciente, es en niños y meta-analiza los datos de las variables exacerbaciones, función pulmonar final (FEV_1 % predicho), cambio de la función pulmonar (FEV_1), del uso medio de albuterol, cambio en la media de síntomas respecto al basal y hospitalizaciones por exacerbaciones del asma.

Como en esta revisión no se contemplaban las variables calidad de vida, disminución de los síntomas nocturnos, hiperreactividad bronquial, abandonos por efectos adversos, variación del crecimiento en un año, casos de neumonía y número de pacientes con alteraciones en el comportamiento, se ha vuelto a los estudios originales y, cuando ha sido posible, se han meta-analizado los datos.

En el estudio de Castro-Rodríguez se identificaron siete ECA (111, 119, 123-127) en los que se comparaba la eficacia de los glucocorticoides inhalados en niños con asma frente a montelukast. En esta revisión se define como exa-

cerbación al uso de glucocorticoides sistémicos, aunque no todos los estudios incluidos en la revisión lo definen de la misma manera.

En cuanto al tipo de paciente asmático, tres estudios incluyen pacientes con asma leve (111, 119, 126) y los cuatro restantes pacientes con asma leve-moderado (123-125, 127).

Los resultados del meta-análisis muestran que los pacientes tratados con GCI presentan una disminución significativa del riesgo de sufrir una **exacerbación** en comparación a aquellos pacientes que son tratados con montelukast (RR 0,83; IC95% de 0,72 a 0,96). Además, tras un análisis de subgrupos post-hoc, los autores demuestran que factores como la duración del tratamiento, la calidad de los estudios o el patrocinio no influyen en el tamaño del efecto. Se observa que el estudio con más peso (128) incluye pacientes con asma leve, aunque define exacerbación como síntomas que requieren visita a urgencias u hospitalización, uso adicional de glucocorticoides inhalados, glucocorticoide oral o parenteral o más de 10 pulsaciones de albuterol en 24 horas.

**Calidad
alta**

En cuanto al resto de variables, los pacientes tratados con glucocorticoides presentaban un **FEV₁% predicho** significativamente mayor que aquellos pacientes tratados con montelukast. Los niños tratados con glucocorticoides presentaban una disminución significativa del **uso de salbutamol** que los niños tratados con montelukast. En este último caso, la diferencia era 0,34 veces la desviación estándar (IC95% de 0,16 a 0,53), aunque los estudios eran heterogéneos. En cuanto al número de **pacientes hospitalizados** por presencia de exacerbaciones, no se encontraron diferencias significativas entre ambos tratamientos.

**Calidad
alta
Calidad
moderada**

**Calidad
moderada**

En lo que corresponde a las variables meta-analizadas para esta pregunta, para lo que también se ha tenido en cuenta 9 ECA adicionales (129-137), se han encontrado diferencias significativas en la **disminución de los síntomas nocturnos** (DM=0,14; IC95%=0,01;0,26) y en la mejora de la **hiperreactividad bronquial** (DEM=-1,02;IC95%=-1,25;-0,79) para los pacientes tratados con glucocorticoides inhalados frente a los pacientes tratados con montelukast. En cuanto a la **calidad de vida**, no se observan diferencias.

**Calidad
alta
Calidad
moderada
Calidad
alta**

No hay diferencias significativas en el número de pacientes que **abandona** el tratamiento **por efectos adversos** entre los pacientes tratados con glucocorticoides frente a los tratados con montelukast. Sin embargo, sí parece que la **velocidad de crecimiento** se ve disminuida de forma significativa para aquellos pacientes tratados con glucocorticoides inhalados, ya que los pacientes tratados con montelukast crecen 0,56 centímetros más (IC 95%=0,32;0,79). Sin embargo, queda por conocer cuál es el efecto a largo plazo sobre la talla final que alcanza el niño. La mejor evidencia sobre el efecto de los glucocorticoides inhalados en el crecimiento a largo plazo viene del estudio CAMP (*Childhood Asthma Management Program*), un ECA de buena calidad con una media de seguimiento de 4,3 años. En este estudio, se aleatorizaban 1041 niños asmáticos con budesonida y nedocromil o placebo. El incremento medio

**Calidad
moderada
Calidad
alta**

de la talla era significativamente menor en los pacientes tratados con budesonida que en los pacientes con placebo (-1,1cm; 22,7cm en comparación con 23,8cm; $p=0,005$) (138).

Recientemente, se ha publicado una cohorte prospectiva en la que se han seguido 82 niños asmáticos que usaban beclometasona en una media diaria de 351,8 mcg (rango 137,3-1140 mcg). El seguimiento duró una media de 5,2 años (rango 2,3-6,1) y se observó que los parámetros de crecimiento no se veían afectados por la duración del tratamiento o dosis de beclometasona de 500 mcg, 750 mcg y más ($p<0,17$) (139).

Para el resto de variables de seguridad relacionadas con los glucocorticoides (talla final, crisis adrenales y casos de neumonía) y con montelukast (alteraciones del comportamiento) no se han encontrado suficientes datos en los ensayos clínicos incluidos en la revisión. Por ello, se han realizado búsquedas específicas de estudios y revisiones sobre estos efectos adversos y, cuando ha sido posible, se ha trasladado la información a una tabla GRADE.

En relación a montelukast, en un estudio sobre los posibles BRAES (*Behaviour Related Adverse Experiences* o **Alteraciones del comportamiento**) asociados a su utilización se indica que no hay diferencias en los niños de seis a 17 años tratados con montelukast frente a placebo (140). En otro estudio publicado en Suecia, en el que se analizaron todos los reportes de desórdenes psiquiátricos durante el tratamiento con montelukast en niños durante el período 1998-2007, se concluye que los efectos adversos psiquiátricos pueden ocurrir durante el mismo, indicando que se necesitan más estudios para establecer la magnitud del problema (141).

**Calidad
muy baja**

También se ha encontrado un estudio retrospectivo que recoge los casos de neumonía registrados en ensayos clínicos con budesonida y pacientes con asma, en el que se concluye que el **riesgo de tener neumonía** en pacientes asmáticos tratados con budesonida o con budesonida y formoterol no aumenta; de hecho, parece que este es menor en comparación con los pacientes que reciben placebo o sólo formoterol (142).

**Calidad
muy baja**

En lo que a las **crisis adrenales** se refiere, en una revisión reciente sobre efectividad comparada y perfiles de seguridad de fármacos para el control del asma se indica que el uso de glucocorticoides inhalados puede alterar el eje hipotalámico-hipofisario y producir una supresión adrenal (138). Los ensayos publicados utilizan resultados intermedios para medir este efecto, como los niveles urinarios o séricos de cortisol y resultados de test de estimulación. No está claro hasta qué punto se pueden extrapolar estos resultados para evaluar el riesgo de tener una supresión adrenal clínicamente significativa. Varios estudios de casos indican que la crisis aguda adrenal es un efecto adverso raro del tratamiento con GCI, señalando que su aparición parece asociarse a la utilización de dosis altas de glucocorticoides. En la revisión de Ahmet A, 2011 (143), se indica que la mayor serie de casos viene de un estudio nacional realizado en el Reino Unido, en el que se identificaron 33 casos de supresión adrenal (28 niños

y cinco adultos). Todos estaban siendo tratados con altas dosis de glucocorticoides inhalados (500-2000 mcg/día), fluticasona en su mayoría.

Resultados de las alertas bibliográficas (desde el 17/11/2012)

Se ha encontrado una revisión Cochrane publicada en el 2012 (144) en la que si bien los datos sobre los pacientes con exacerbaciones que requieren glucocorticoide oral no coinciden exactamente con los de la revisión de Castro-Rodríguez (145), la conclusión a la que se llega es similar. Los autores concluyen que en niños y adultos con asma leve o moderado persistente los antileucotrienos son menos efectivos para prevenir la aparición de exacerbaciones y alcanzar el control de la enfermedad que los glucocorticoides inhalados a una dosis mediana de 200 HFA-BDP (dipropionato de beclometasona impulsado por hidrofluorocarbono) o equivalente. Según los autores, la utilización de antileucotrienos se asocia con un aumento del riesgo en un 51% de sufrir una exacerbación que requiera el tratamiento con glucocorticoides sistémicos, una tasa de hospitalizaciones tres veces mayor y una tasa de abandonos por falta de control del asma dos veces mayor en comparación con el uso de glucocorticoides inhalados.

También se ha encontrado una publicación del estudio CAMP de 2012 en el que se observa que la talla final a los 24,9 ($\pm 2,79$) años en el grupo tratado con budesonida es 1,2 centímetros menor (IC95%:-1,9;-0,5) en comparación con el grupo placebo ($p=0,001$). En este estudio se concluye que la disminución inicial en la talla que se asocia al uso de glucocorticoides inhalados en niños prepuberales persiste como una reducción de la talla en la edad adulta, aunque ésta no es ni progresiva ni acumulativa, sino que se da en los dos primeros años de tratamiento (146).

Resumen de la evidencia

Calidad alta	Los pacientes tratados con GCI presentan una disminución significativa del riesgo de sufrir una exacerbación en comparación a aquellos pacientes que son tratados con montelukast (RR= 0,83; IC95% de 0,72 a 0,96). Asimismo, la velocidad de crecimiento en un año se ve disminuida de forma significativa para los pacientes tratados con glucocorticoides inhalados frente montelukast, ya que los tratados con montelukast crecen 0,56 centímetros más (IC 95%=0,32;0,79) (111, 119, 123-127, 140-143).
---------------------	---

De la Evidencia a la recomendación

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

1. La calidad global de la evidencia es alta.
2. El balance entre beneficios y riesgos: Los beneficios superan ligeramente los riesgos/inconvenientes.

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

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

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

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

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

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

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

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

Recomendaciones

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

7.2. Macrólidos en preescolares con asma o sibilancias:

Preguntas a responder:

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

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

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

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

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

Los macrólidos han demostrado ser eficaces en patologías como el asma corticorresistente, la fibrosis quística, la EPOC y la sinusitis crónica, entre otras enfermedades respiratorias, y aunque en la población de adultos con procesos comórbidos en los que se emplean otras medicaciones aumenta el riesgo cardiaco, la azitromicina ha demostrado ser una medicación segura en pacientes con Fibrosis Quística y EPOC (147-151).

Evidencia científica

Ninguna de las dos guías base (45, 46) trata esta pregunta.

Se han encontrado dos revisiones (152, 153) que estudian si los macrólidos son efectivos como tratamiento añadido en el manejo de pacientes con asma crónica (153) y si troleandromicina ayuda a reducir la dosis de glucocorticoides en pacientes con asma estable corticodependiente (152).

La primera revisión incluye siete ECA (uno de ellos en niños (154) y concluye que no hay suficiente evidencia para apoyar o descartar la utilización de macrólidos en pacientes con asma crónico. La segunda revisión incluye tres estudios (dos de ellos en niños (154, 155)) y concluye que no hay suficiente

evidencia para apoyar el uso de troleandomicina en el tratamiento de asma corticodependiente y que ésta no ayuda a disminuir la dosis de glucocorticoides en estos pacientes.

En la actualización de la búsqueda se han encontrado seis estudios más, aunque sólo tres de ellos incluyen niños de seis a 18 años de edad (156-158).

Para responder a esta pregunta se han seleccionado los dos estudios en niños incluidos en las revisiones anteriores (154, 155) y los tres estudios en niños identificados en la actualización (156-158). Se trata de cinco estudios muy pequeños, cuatro de los cuales incluyen niños con asma moderado-severo (154-157) y uno niños con asma intermitente o leve persistente (158). Dos de los estudios utilizan troleandomicina 250mg/día (154, 155), otros dos azitromicina (250 o 500 mg/día (según peso del niño) durante 24 semanas (12) o una dosis de 10 mg/kg/día durante ocho semanas (157)) y el último utiliza claritromicina 15 mg/kg/día durante tres semanas con o sin medicación adicional (158).

Los tiempos de tratamiento oscilan entre dos semanas y tres meses, siendo tres los estudios que valoran la eficacia del macrólido para disminuir la dosis de glucocorticoides inhalados y dos los que valoran sus efectos sobre la función pulmonar y los síntomas o la gravedad durante las exacerbaciones.

En cuanto al **número de pacientes con exacerbaciones que requieren glucocorticoides orales**, no se han encontrado diferencias, OR 1,79 (IC95% de 0,54 a 5,93) (157, 158). **Calidad muy baja**

La adición de azitromicina en asma moderado-severo tampoco disminuye de forma significativa la **dosis de glucocorticoides** en pacientes con asma moderada-severa corticodependiente (DEM -0,7 (IC95% de -1,63 a 0,23)) (154, 155).

En niños con asma intermitente o leve persistente, la adición de claritromicina durante tres semanas al tratamiento habitual se asocia con una diferencia de nueve **días más sin síntomas** (IC95% de 6,33 a 11,67) y con la disminución de la duración y gravedad durante el primer período de pérdida de control (158). En asma moderado-severo sólo un estudio recoge **mejoría significativa en los síntomas** tras añadir troleandomicina al tratamiento estándar con metilprednisolona (reducción del 50% en la puntuación) (154). **Calidad baja**
Calidad muy baja

En cuanto a la **hiperrespuesta bronquial**, un estudio señala que la PC₂₀ disminuye en los dos grupos que llevan metilprednisolona pero no en el grupo tratado con troleandomicina y prednisona (154); el segundo indica que el porcentaje de caída del FEV₁ es mayor en el grupo tratado con azitromicina (de 2,75%(DT=2,12) a 1,42%(DT=1,54)) que en el grupo con placebo (de 1,48%(DT=1,75) a 1,01%(DT=1,38)) (12). Y el tercer estudio señala que la respuesta mejora (aunque no de forma significativa) en más pacientes del grupo tratado con TAO/MP (155) que en los demás grupos. **Calidad muy baja**

La **función pulmonar** no mejora de forma significativa al añadir un macrólido. La revisión Cochrane de Evans (152), que incluye los resultados de Ball y Kamada (154, 155), indica que la DEM es de 0,06 veces más (de 0,8 menos a 0,92 más) y el tercer estudio encuentra que no hay diferencias significativas en la mejora del FEV₁ en los que llevan tratamiento con azitromicina.

**Calidad
baja**

Tampoco hay más **abandonos por efectos adversos** en niños a los que se les añade macrólidos al tratamiento habitual (156, 158).

**Calidad
muy baja**

En cuanto a la **hospitalización**, sólo un estudio menciona que no ha habido ningún evento en ninguno de los grupos de tratamiento.

**Calidad
muy baja**

Además de los estudios evaluados se han encontrado dos ensayos clínicos en marcha (ver tabla 1) sobre la utilización de macrólidos en niños con asma, uno de ellos en niños preescolares. Sin embargo, todavía no se dispone de resultados.

Resistencia a antibióticos

Uno de los inconvenientes para utilizar macrólidos en el tratamiento de asma a dosis sub-bactericidas es el papel que puede tener en el aumento de la resistencia a estos antibióticos. En un estudio realizado en Gipuzkoa entre 2005 y 2007 (159) se observa una disminución de las resistencias del neumococo atribuida a una mejor prescripción y a la utilización de la vacuna conjugada en pediatría. Por eso se insiste en su uso adecuado, a dosis altas y por períodos de tiempo reducidos. En este estudio se indica que las cepas más resistentes se aislaron en niños menores de cinco años con otitis media. Además, más del 90% de las cepas presentaban resistencia cruzada, resistencia de alto nivel que no se supera por mucho que se eleve las dosis de antibióticos. En cuanto a *Streptococcus pyogenes*, los macrólidos son la alternativa de elección en caso de alergia a penicilina, aunque hay una tasa elevada de resistencia disociada a los mismos (159). En el estudio SAUCE sobre resistencia antibiótica de patógenos respiratorios en España (160) se describe que aunque ha habido un descenso de la resistencia a diferentes antibióticos, la resistencia de *Streptococcus pneumoniae* a eritromicina, claritromicina y azitromicina sigue siendo del 20%, y de *Streptococcus pyogenes* de 19% a eritromicina y 11,6% a azitromicina, respectivamente. Sin embargo, cabe mencionar que en la actualidad se han publicado dos estudios sobre macrólidos sin efecto antibacteriano, uno en Fase I y otro en Fase II (161) nuevos fármacos que podrían suponer la superación el problema de las resistencias en el futuro.

Tabla 1. Estudios en marcha sobre macrólidos en niños con asma

<p>Antibiotic Treatment of Recurrent Episodes of Asthma in Children</p> <ul style="list-style-type: none"> • Condition: Childhood Asthma With Acute Exacerbation • Interventions: Drug: Azithromycin; Other: Placebo mixture <p>Trial for the Treatment of Acute Asthma in Wheezy Pre-school Aged Children</p> <ul style="list-style-type: none"> • Condition: Asthma • Interventions: Drug: Azithromycin; Drug: Suspension Placebo

Resultados de alertas bibliográficas

Recientemente se ha publicado un meta-análisis (114-116) (sobre la utilización de macrólidos para el manejo de asma a largo plazo, en la que se incluyen estudios realizados tanto en niños como en adultos, entre los que se encuentran dos de los estudios ya incluidos en la pregunta. Los autores concluyen que la administración de tres o más semanas de macrólidos para el asma no mejora el FEV₁ pero sí el flujo espiratorio máximo, los síntomas, la calidad de vida y la hiperrespuesta bronquial, por lo que concluyen que el tratamiento añadido con macrólidos en el asma puede ser beneficioso, aunque se necesitan estudios sobre seguridad y efectividad a largo plazo que utilicen protocolos y resultados estandarizados.

Resumen de la evidencia

Calidad muy baja	No hay beneficios demostrados para la utilización de macrólidos en el tratamiento de niños con asma tanto en la disminución de número de pacientes con exacerbaciones que requieren glucocorticoides orales como en la reducción de dosis de glucocorticoides en pacientes con asma moderada-severa corticodependiente (154-158).
-------------------------	---

De la Evidencia a la recomendación

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Recomendaciones

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

7.3. Eficacia de los diferentes GCI

Preguntas a responder:

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

En la Guía de Práctica Clínica sobre Asma de Osakidetza/Servicio Vasco de Salud, se recoge evidencia de alta calidad que define a los GCI como el tratamiento preventivo más efectivo para el asma de distintos niveles de gravedad, tanto en adultos como en niños de todas las edades (162-164). En lactantes y niños preescolares con diagnóstico médico de asma los GCI mejoran el control del asma, en lo que se refiere a síntomas, disminución del riesgo de exacerbaciones y el uso de medicación de rescate (165-167) y en niños de dos a cinco años mejoraron la HRB y la función pulmonar a corto plazo pero no a largo plazo.

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

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

Evidencia científica

La guía SIGN actualizada a 2011 (45), a pesar de que comenta la existencia de una serie de revisiones Cochrane que comparan diferentes esteroides inhalados, puntualiza que no las han incluido en la actualización, debido a que estas revisiones han llegado a sus mismas conclusiones, aunque utilizando una metodología distinta. En la revisión de la evidencia realizada por la guía SIGN, se excluyen además muchos estudios que comparan diferentes GCI por tener diseños inadecuados. GEMA 2009 (46) incluye dos RS en 2005, aunque no se comparan los diferentes fármacos, sino que se compara la efectividad de diferentes GCI frente a placebo. En resumen, las dos guías son consistentes en recomendar los GCI inhalados como tratamiento de elección, sin especificar prioridad entre ellos.

En relación con resultados de seguridad, la guía de SIGN remarca la importancia de la evaluación individual del equilibrio entre beneficios y riesgos en cada caso, particularmente en pacientes infantiles con altas dosis de GCI. Resultados de un metaanálisis muestran que las dosis de GCI por encima de 400 microgramos de BUD o dosis equivalentes, pueden estar asociados a efectos adversos sistémicos, tales como la falta de crecimiento y supresión adrenal (168). Aunque éste último efecto secundario ha sido identificado en un pequeño número de niños tratados mayoritariamente con altas dosis. La dosis del tratamiento con CGI requerida para provocar a un niño una situación de riesgo de insuficiencia

suprarrenal clínica es desconocido, aun así se considera probable que se produzca en dosis ≥ 800 microgramos de BDP (dipropionato de beclometasona) por día o equivalente. Se considera que con ajustes adecuados de dosificación de GCI los efectos adversos son compensados por su capacidad de disminución de necesidad de tratamiento esteroideo oral por exacerbaciones (169). En la guía SIGN, por tanto, se recomienda la utilización de dosis mínima necesaria para mantener el control y la monitorización anual del crecimiento de la población infantil con asma.

Para dar respuesta a la pregunta sobre selección de GCI en el tratamiento de niños asmáticos hemos considerado los estudios comparativos entre los diferentes GCI comercializados en España (budesonida, beclometasona, fluticasona, mometasona y Ciclesonida), no se han considerado estudios que evalúan la eficacia de GCI frente a placebo. En primer lugar, se ha decidido utilizar evidencia procedente de estudios realizados en niños y en el caso de no disponer de los mismos, se ha utilizado la evidencia procedente de la población adulta, considerándolo indirecta y de menor calidad.

En la búsqueda bibliográfica se han identificado dos informes de evaluación de tecnologías sanitarias de NICE (*National Institute for Clinical Excellence*), elaborados en 2007 y actualizados en 2012, que evalúan la efectividad comparada de los diferentes GCI en pacientes ≥ 12 años (170) y en niños menores de 12 años (171). También se ha identificado una RS del 2013 (172) que evalúa la eficacia y los efectos adversos de ciclesonida frente a otros GCI en niños asmáticos, así como otra RS del 2013 que incluye estudios que evalúan la eficacia de mometasona frente a otros GCI (173), aunque en este caso los estudios incluidos se realizaron en pacientes niños ≥ 15 años y adultos.

Siguiendo la base de la RS Cochrane del 2007 (168), incluido narrativamente en la actualización de los informes de ETS de la NICE (170, 171), se ha seleccionado y resumido la evidencia de estudios realizados solo en niños y se ha organizado por subgrupos de comparaciones. En el caso en el que no se disponga de ningún estudio para alguna comparación se ha resumido la evidencia procedente de estudios realizados en adultos.

La siguiente tabla resume las comparaciones evaluadas en los ECA incluidos en esta revisión:

Tabla 1. Número de ECA con comparaciones de GCI cara a cara (dosis 1:2 / 1:1)

Intervención / Comparador	Fluticasona	Beclometasona	Ciclesonida	Mometasona
Fluticasona		-	3 ECAS (1 /2)	1 ECA (1 = 1)
Beclometasona	5 ECAS (2 /3)		-	3 ECAS (0 /3)
Budesonida	6 ECAS (5/1)	1 ECA (1/0)	2 ECAS (2 /0)	2 ECAS (1 /1)

En total se incluyen 23 ECAS que evalúan la eficacia de 13 diferentes comparaciones a dosis 1:2 y 11 a dosis 1:1. De entre los estudios incluidos solo 17 fueron realizados en niños.

No se han identificado estudios realizados en niños que evalúen la eficacia de mometasona. En total se ha identificado 23 ECA (Tabla 2)

Tabla 2. Resumen de las comparaciones cara a cara y estudios incluidos

Dosis 1:2	Dosis 1:1
Fluticasona vs. Beclometasona (2 ECA), Gustafsson 1993 (174), Rao 1999 (175)	Fluticasona vs. Beclometasona (3 ECAs) de Benedictis 2001 (176), FLTB3013 (177), Ahmadiafshar 2010 (178)
Fluticasona vs. Budesonida (5 ECAs) Fergusson 1999 (179), Altintas 2005 (169), Kannistro 2002 (180), Fergusson 2006 (181), Williams 2001 (182)	Fluticasona vs. Budesonida (1 ECA) Hoelkx 1996 (183)
Beclometasona vs. Budesonida (1 ECA) <i>Bisgaard</i> 1998 (184)	
Ciclesonida vs. Fluticasona (1 ECA) Pedersen 2009 (185)	Ciclesonida vs. Fluticasona (2 ECA, 1 duplicado) Pedersen 2006 (186), Pedersen 2009 (185)
Ciclesonida vs. Budesonida (2 ECAs) Vermeulen 2007 (187), von Berg 2007 (188)	
Mometasona vs. Fluticasona (1 ECA) O'Connor 2001 (189)	Mometasona vs. Fluticasona (1 ECA duplicado) O'Connor 2001 (189)
	Mometasona vs. Beclometasona (3 ECAs) Bernstein 1999 (190), Chevinsky 2001 (191), Nathan 2001 (192)
Mometasona vs. Budesonida (1 ECA) Bousquet 2000 (193)	Mometasona vs. Budesonida (1 ECA) Corren 2003 (194)

Fluticasona vs. Beclometasona o budesonida

Los informes de ETS de NICE (170, 171) resumen la evidencia de forma narrativa, y su actualización del 2012 incluye una RS Cochrane publicada en el 2007 (172). Dicha revisión compara la efectividad de tres GCI, comparando fluticasona con beclometasona o budesonida en el tratamiento de adultos y niños con asma, donde se presentan los resultados meta-analizados de los estudios incluidos en el informe de ETS de NICE y algún otro ECA.

La RS (172) presenta datos del análisis de subgrupos por edades, por lo que hemos podido utilizar los datos de resultados independientes para los niños. En dichos estudios la efectividad relativa a dosis 1:2 y 1:1 se ha valorado sobre resultados de función pulmonar (FEV₁, PEF, PEF%), no obteniéndose resultados sobre exacerbaciones, síntomas o eventos adversos, resultados priorizados para esta evaluación. En la actualización de los informes en el 2012 también se menciona dos nuevos (169, 178) estudios no incluidos en las revisiones previas.

Comparación 1 y 3: Fluticasona (FP) vs. Beclometasona (BDP)

Dos ECA (174, 175) compararon la eficacia y la seguridad de FP frente a BDP en población infantil, a dosis 1:2 (FP: 200 µg/día vs. BDP: 400 µg/día) y otros tres estudios (176-178) a dosis 1:1 (FP: 400 µg/día vs. BDP: 400 µg/día).

Los estudios a *dosis 1:2* diferían en su tamaño muestral (398 vs. 23) y en la población de pacientes. En uno (175) se incluían, pacientes no tratados previamente con GCI y el otro ECA (174) incluía pacientes tratados previamente y con un mal control. Los resultados sobre la **función pulmonar** no muestran diferencias estadísticamente significativas y respecto a los **síntomas, uso de medicación de rescate, exacerbaciones y eventos adversos** no fueron recuperables. Se trata de estudios con un tamaño muestral pequeño y uno de ellos promovido por la industria, por lo que se considera que los resultados son de calidad baja.

**Calidad
baja**

En los estudios a *dosis 1:1*, se compararon dosis de 400 µg/día de ambos fármacos. Uno de los tres estudios identificado en las búsquedas realizadas para esta revisión, se trata de un pequeño estudio abierto (N=50 niños) del 2010 (178) en el que la efectividad se evalúa mediante mediciones de FP durante tres meses, que no se ha podido incluir en la estimación global del efecto. En ambos grupos de este estudio se observaron mejoras estadísticamente significativas en las **mediciones de FP** a lo largo de los tres meses. Se observó además una diferencia estadísticamente significativa en la mejora de **FEV₁** (P < 0,005) y **FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅** (P < 0,005) a favor del grupo con fluticasona. La mejora de los síntomas nocturnos al primer mes y de los **síntomas diurnos** al segundo mes, también mostraron diferencias significativas respecto al tratamiento con beclometasona.

En los datos metaanalizados de los otros dos estudios (176, 177) los resultados sobre **función pulmonar** muestran diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo tratado con FP, con mejores resultados de **FEV₁** y **PEFR matutino**. Se trata de estudios con un tamaño muestral relativamente pequeño, en algún caso promovido por la industria farmacéutica y, por lo general, con OSA (Ocultación de la Secuencia de Aleatorización) y aleatorizaciones no muy claras; por ello, se considera que los resultados son de baja calidad.

**Calidad
baja**

Comparación 2 y 4: Fluticasona (FP) vs. Budesonida (BUD)

Cinco estudios (169, 179-182), compararon la eficacia y la seguridad de FP frente a BUD en población infantil a dosis 1:2 (2 estudios a FP: 200 µg/día vs. BUD: 400 µg/día, y otros tres estudios a FP: 400 µg/día vs. BUD: 800 µg/día), Un único estudio (183) a dosis 1:1 (FP: 400 µg/día vs. BUD: 400 µg/día).

Los estudios a *dosis 1:2* (169, 179-182) diferían en la dosificación utilizada. En relación a los resultados sobre la **función pulmonar**, solo se observan diferencias estadísticamente significativas en el **cambio de PEFR matutino** a

**Calidad
baja**

favor del grupo tratado con FP. Resultados de **FEV₁** y **PEF clínico** fueron similares en ambos grupos. Se trata de estudios en algún caso promovido por la industria farmacéutica, uno de ellos abierto y, por lo general, con OSA y aleatorizaciones no muy claras; por ello, se considera que los resultados son de calidad baja.

El estudio (183) a *dosis 1:1* también muestra resultados similares de la **función pulmonar** en ambos grupos y una diferencia significativa a favor de FP solo observado en resultados de **PEF matutino**. Se trata de un estudio mediano bien realizado, con resultados con intervalos de confianza amplios y promovido por la industria, por eso se considera que los resultados son de calidad baja.

**Calidad
baja**

En resumen, se considera que estos estudios no parecen apoyar la superioridad de ninguno de estos fármacos frente al otro. A pesar de que FP muestra mejores resultados pulmonares a dosis 1:1, no se han demostrado mejorías en resultados clínicamente relevantes, por tanto, podrían considerarse clínicamente equivalentes.

Beclometasona vs. Budesonida

Comparación 5: Beclometasona (BDP) vs. Budesonida (BUD)

Un pequeño ECA(184) multicéntrico (n=41) realizado en niños asmáticos evalúa la eficacia del tratamiento con incremento de dosis de BDP (200, 400 y 800 microgramos/día) en relación al tratamiento a dosis estables de BUD (400 microgramos/día). Los dos tercios de la duración del tratamiento se realizaron a bajas dosis, por lo que la comparación de los dos fármacos a lo largo de los tres meses de estudio se considera a *dosis 1:1*.

La función adrenal mostró un deterioro significativo con el tratamiento de incremento de dosis de BDP, pero el efecto global sobre la **función adrenal** no difirió significativamente entre los dos grupos de tratamiento. Los resultados de la **función pulmonar (PEFR), uso de medicación de rescate y seguridad** fueron similares según los autores. Los datos aportados en el estudio son difíciles de interpretar por lo que no se han podido realizar las estimaciones oportunas. Se considera que la evidencia procedente de este ECA es de muy baja calidad para los resultados de nuestro interés, por sus limitaciones de diseño (aleatorización no clara, OSA desconocido, análisis por protocolo) pequeño tamaño muestral e imprecisión de resultados.

**Calidad
baja**

En resumen, existe una muy limitada evidencia con estudios que incluyen a población menor de 12 años y no hay evidencia con menores de cinco años. La calidad metodológica de los ECA incluidos varió y hubo variabilidad en la forma en que se midieron y se reportaron los resultados. En general, hubo pocas diferencias estadísticamente significativas entre los tres GCI (FP, BDP y BUD) cuando se evaluó por pares.

Ciclesonida vs. Fluticasona o budesonida

En relación con la efectividad comparada de la ciclesonida, la RS publicada en 2013 (172) incluye seis estudios que comparaban el tratamiento de ciclesonida con budesonida o fluticasona durante tres meses en 3,256 niños (de cuatro a 17 años) con asma crónica. Todos los estudios incluidos en esta revisión (172) fueron diseñados como ensayos de no inferioridad. Los pacientes incluidos en los estudios publicados tenían entre cuatro y 15 años y diagnosticados con asma moderada a severa crónica, con un FEV₁ relativamente pobre como requisito al inicio del estudio, en la mayoría de los estudios incluidos. Se usaron diferentes sistemas de administración y dosificaciones diferentes, tanto de ciclesonida como de los otros GCI comparadores (ciclesonida de 80 a 320 µg, budesonida 400 a 800 µg, y fluticasona de 88 a 176 µg), aunque las dosis de partida en los estudios estaban dentro de los rangos aceptados para los niños con asma de distinta gravedad.

Comparaciones 6 y 8: Ciclesonida (CLI) vs. Fluticasona (FP)

Uno de los estudios (n=502) (185) que evaluó ciclesonida frente a fluticasona, *a dosis 1:2*, muestra que los niños tratados con ciclesonida presentaron más **exacerbaciones** que los tratados con fluticasona RR 3,57 IC95% (1,35 a 9,47), sin observarse diferencias en los **efectos adversos** y los **síntomas**. La calidad de la evidencia de los resultados se considera baja o muy baja, debido a bajo tamaño muestral, resultados imprecisos y patrocinado por la industria.

**Calidad
muy baja
Calidad
baja**

El tratamiento de ciclesonida frente a fluticasona (*a dosis 1:1*) se ha evaluado en dos ECAS (n=1,048) (185, 186) y no se han mostrado diferencias relevantes en resultados de **exacerbaciones, síntomas asmáticos y efectos adversos**. Las estimaciones son de muy baja a baja calidad debido a la evidencia indirecta procedente de utilización de dosis mayores a las habituales en la práctica clínica, estimaciones imprecisas por bajo número de eventos y pocos estudios que fueron además patrocinados por la industria.

**Calidad
muy baja
Calidad
moderada-
baja**

Comparación 7: Ciclesonida (CLI) vs. Budesonida (BUD)

El tratamiento de ciclesonida frente a budesonida (*a dosis 1:2*) en dos ECAS (n=1,024) (187, 188) no han mostrado diferencias relevantes en **exacerbaciones, síntomas asmáticos y calidad de vida**. Las estimaciones son de muy baja a baja calidad debido a la evidencia indirecta procedente de utilización de dosis mayores a las habituales en la práctica clínica, estimaciones imprecisas por bajo número de eventos y pocos estudios que fueron además patrocinados por la industria.

**Calidad
muy baja-
baja-baja**

No se dispone de evidencia de la efectividad comparada de ciclesonida frente a beclometasona en niños asmáticos.

En resumen, no se ha podido demostrar ni rechazar un efecto relativo beneficioso sobre los síntomas asmáticos, exacerbaciones y efectos secundarios. Ciclesonida no se muestra inferior en comparación con budesonida o flutica-

sona en términos de función pulmonar. Por tanto, los resultados sobre la eficacia y seguridad relativa de la ciclesonida en comparación con budesonida o fluticasona no son concluyentes, ya que en general, se encontraron relativamente pocos estudios, se compararon diferentes inhaladores y el tiempo de tratamiento y de seguimiento (12 semanas) de los estudios fue demasiado corto para la evaluación de los resultados clave como número de exacerbaciones y retraso del crecimiento.

Mometasona vs. Fluticasona, beclometasona o budesonida.

En la revisión de la bibliografía se ha identificado el único estudio realizado en niños entre cuatro y 11 años de edad (195). Se trata de un ensayo abierto y financiado por los productores de mometasona, que evaluaba la seguridad a largo plazo (52 semanas) de dos dosificaciones diferentes de mometasona inhalada (100µg/dos veces al día y 200µg/día) en niños con asma leve a moderada frente a beclometasona (168 µg/día). Sin embargo, los datos aportados en la publicación no han sido suficientes para extraer las estimaciones de efecto. Por ello, se ha optado por describir este estudio solo narrativamente y sintetizar la evidencia procedente de ensayos realizados en niños mayores y adultos en su mayoría.

Los ensayos sintetizados realizados en adultos y seleccionados para responder a esta pregunta, proceden del informe de ETS de la NICE (170) actualizada en 2012 y de la RS de 2013 (173) que evalúa la eficacia y seguridad de mometasona en relación a cualquier GCI con dosis diarias equipotentes, en pacientes con asma moderada a severa con tratamiento previo de GCI.

Para mantener la consistencia en la síntesis de la evidencia se ha procedido a seguir el esquema de presentar los resultados por subgrupos de comparación, por eso no se han utilizado los resultados agrupados presentados en la revisión del 2013, si no que se han extraído los resultados de los estudios individuales para organizar la evidencia por subgrupos de fármacos comparadores.

Comparaciones 9 y 11: Mometasona (MF) vs. Fluticasona (FP)

Un ECA (189) paralelo multicéntrico, publicado en 2001 y que incluía 733 pacientes comparó la eficacia y la seguridad de mometasona frente a fluticasona. El estudio contenía cuatro brazos de tratamiento en los que se compararon tres dosis diferentes de mometasona (200, 400 y 800 µg/día) con una dosis estable de FP (500 µg/día). Hemos resumido las comparaciones obtenidas en las dosificaciones bajas (MF: 200 µg/día y 400 µg/día, 1:2 y 1:1; respectivamente).

A dosis 1:2 (MF 200 µg/día vs. FP 500 µg/día), en el grupo de mometasona se observaron menos **efectos adversos** debidos al tratamiento (20%) que en grupo de fluticasona (29%), sin observarse diferencias estadísticamente claras aunque tiene su relevancia clínica. Los **abandonos debidos al tratamien-**

**Calidad
baja
Calidad
moderada**

to fueron similares en ambos grupos. En relación a resultados de la **función pulmonar**, a pesar de no observarse diferencias significativas en el cambio del FEV₁ matutino, el cambio en el PEFr matutino fue significativamente mayor, y por tanto mejor, en el grupo de fluticasona.

A dosis 1:1 (MF 400 µg/día vs. FP 500 µg/día), los grupos de tratamiento no mostraron diferencias estadísticamente significativas a favor de ningún fármaco. Los **efectos adversos** y **abandonos debidos al tratamiento, cambio del FEV₁ matutino** y el **cambio en el PEFr matutino** fueron similares para ambos grupos.

**Calidad
baja
Calidad
moderada**

Los datos proceden de un estudio paralelo bien diseñado (189) y ejecutado, aunque con una OSA no clara, que incluye pacientes >12 años con mayoría de adultos, por lo que se considera que la evidencia es indirecta, no probada en población pediátrica. Además, el bajo número de eventos sobre ciertos resultados, acarrea resultados imprecisos. Por todo ello se considera una baja calidad de evidencia de los resultados críticos de nuestro interés.

Comparaciones 12: Mometasona (MF) vs. Beclometasona (BDP)

El estudio prospectivo abierto multicéntrico, el único realizado en niños (195) pretendía evaluar la seguridad de utilización de mometasona e incluía a 233 pacientes de cuatro a 11 años de edad con diagnóstico de asma persistente de al menos seis meses de duración. En este estudio, que solo se presenta narrativamente y no ha sido sintetizado en las tablas de evidencia por falta de datos, los pacientes fueron aleatorizados a tres brazos de tratamiento mometasona 100µg/dos veces al día, mometasona 200µg/día (el doble de dosificación de la aprobada por la FDA (*Food and Drug Administration*) o beclometasona 168 µg/ dos veces al día, durante un periodo de 52 semanas. Los resultados de seguridad evaluados en el niño fueron eventos adversos, signos vitales, examen físico y pruebas de laboratorio.

En resumen, la incidencia de efectos adversos fue similar en los tres grupos de tratamiento de niños. El **evento adverso** más frecuente fue la infección del tracto respiratorio superior, 47% -49% de los pacientes con tratamiento de mometasona y el 51% de los pacientes tratados con beclometasona. La mayoría de los eventos adversos se consideraron no relacionados con el fármaco del estudio, Los eventos más frecuentes fueron dolor de cabeza (MF-200µg: 8%; MF- 100 µg dos veces al día: el 4%; beclometasona –MDI (Inhaladores de dosis medida) 168 µg dos veces al día: 2%) y la candidiasis oral (4% en cada tratamiento grupo). No hubo cambios clínicamente relevantes en las pruebas de laboratorio, como el cortisol plasmático, signos vitales o los exámenes físicos se observaron en ningún grupo de tratamiento. Y el **tiempo para la primera exacerbación asmática** fue similar en los tres brazos de estudio (31, 35 y 17 semanas p=0,370). Por tanto, se considera que la mometasona es bien tolerada por la población infantil y que muestra un perfil de seguridad similar a la beclometasona.

**Calidad
muy baja**

**Calidad
muy baja**

Se considera que los resultados son de baja a muy baja calidad debido al pequeño tamaño muestral en cada brazo de tratamiento y bajo número de eventos que hacen que las estimaciones sean imprecisas. Además, se sugiere la existencia riesgo de sesgo por utilización de dosis no recomendadas y el hecho de que el estudio haya sido patrocinado por los fabricantes del fármaco en estudio.

Los estudios resumidos en las tablas de evidencia y realizados en adultos fueron tres pequeños ECA (190-192) publicados en 1999 y 2001 (n=416) que evaluaron la efectividad de mometasona frente a beclometasona a dosis 1:1 (400 µg/día vs. BDP 336 µg/día). En relación a resultados de la función pulmonar, el grupo tratado con mometasona se observó un mayor **cambio en el FEV₁ y PEFR** matutino, que en el grupo de beclometasona. Los resultados sobre **efectos adversos y abandonos debidos al tratamiento** fueron sin embargo, similares en ambos grupos. Se considera una calidad baja de los resultados más críticos debido a que los datos proceden de estudios realizados en población adulta y no pediátrica, con bajo número de pacientes y número de eventos que derivan en estimaciones imprecisas con amplios intervalos de confianza.

Calidad moderada y baja

Comparación 10 y 13: Mometasona (MF) vs. Budesonida (BUD)

Dos ECA (193, 194) multicéntricos realizados en niños mayores de doce años y adultos.

El ECA publicado en el 2000 (193) evalúa la efectividad comparada de diferentes dosis de mometasona (200, 400 y 800 µg/día) frente a dosis altas mantenidas de budesonida (800 µg/día). Los datos derivados de la comparación mometasona 400 µg/día vs. budesonida 800 µg/día, se han resumido como valoración de la efectividad de mometasona a dosis 1:2.

Se observa que en el grupo tratado con mometasona hubo un menor número de **abandonos debidos al tratamiento** que en el grupo tratado con budesonida, y además, el **cambio en el FEV₁** también fue significativamente algo mejor. Las estimaciones proceden de un estudio realizado en adultos, con pequeño tamaño muestral y a veces bajo número de eventos con estimaciones imprecisas, por lo que se considera una moderada calidad de la evidencia.

Calidad moderada

El ECA publicado en el 2003 (194), compara la efectividad relativa de mometasona (400 µg/día) frente a budesonida (400 µg/día) o placebo. Los resultados de la comparación a dosis 1:1, no muestran diferencias estadísticamente significativas en los resultados sobre número de pacientes con **efectos adversos y abandonos debidos al tratamiento**. Sin embargo, los resultados sobre cambio en la necesidad de **medicación de rescate** muestra una ligera mejoría significativa frente al tratamiento con budesonida, así como resultados de la función pulmonar en el **cambio matutino de FEV₁ y PEFR** a favor del grupo tratado con mometasona.

Calidad baja

Calidad moderada

En resumen, la evidencia indirecta procedente de estudios realizados en niños mayores de 12 años y adultos, muestra que mometasona podría proporcionar unos peores resultados de la función pulmonar en comparación con fluticasona (a *dosis 1:2*) y mejores resultados en comparación con beclometasona (a *dosis 1:1*) y budesonida (a *dosis 1:2 y 1:1*). Por otro lado, en relación a resultados más críticos, se ha observado que mometasona podría ser más segura, por su menor tasa de efectos adversos, que la fluticasona (a *dosis 1:2*) y que la budesonida (a *dosis 1:2*), por su menor tasa de abandonos debidos al tratamiento y menor necesidad de medicación de rescate.

Resumen de la evidencia

Fluticasona vs. Beclometasona o budesonida	
Calidad baja	En resumen se considera que los estudios que comparan fluticasona frente a beclometasona a dosis 1:2 (174, 175) y a dosis 1:1 (176-178) y fluticasona frente a budesonida a dosis 1:2 (169, 179-182), y a dosis 1:1 (183) no parecen apoyar la superioridad de ninguno de estos fármacos frente al otro. A pesar de que FP muestra mejores resultados pulmonares a dosis 1:1, no se han demostrado mejorías en resultados clínicamente relevantes, por tanto, podrían considerarse clínicamente equivalentes
Beclometasona vs. Budesonida	
Calidad baja	Un estudio pequeño con una muy limitada evidencia que incluye a población de entre siete a 15 años, mostró resultados de la función pulmonar (PEFR), uso de medicación de rescate y seguridad similares para ambos fármacos (184).
Ciclesonida vs. Fluticasona o budesonida	
Calidad moderada, baja y muy baja	No se ha podido demostrar ni rechazar un efecto relativo beneficioso sobre los síntomas asmáticos, exacerbaciones y efectos secundarios. Ciclesonida no se muestra inferior en comparación con budesonida o fluticasona en términos de función pulmonar. Por tanto, los resultados sobre la eficacia y seguridad relativa de la ciclesonida en comparación con budesonida o fluticasona no son concluyentes, ya que en general se encontraron relativamente pocos estudios, se compararon diferentes inhaladores y el tiempo de tratamiento y de seguimiento (12 semanas) de los estudios fue demasiado corto para la evaluación de los resultados clave como número de exacerbaciones y retraso del crecimiento (172, 185-188).

Mometasona vs. Fluticasona, beclometasona o budesonida	
Calidad, moderada, baja y muy baja	La evidencia indirecta procedente de estudios realizados en niños mayores de 12 años y adultos, muestra que mometasona podría proporcionar unos peores resultados de la función pulmonar en comparación con fluticasona (a dosis 1:2) y mejores resultados en comparación con beclometasona (a dosis 1:1) y budesonida (a dosis 1:2 y 1:1). Por otro lado, en relación a resultados más críticos, se ha observado que mometasona podría ser más segura, por su menor tasa de efectos adversos, que la fluticasona (a dosis 1:2) y que la budesonida (a dosis 1:2), por su menor tasa de abandonos debidos al tratamiento y menor necesidad de medicación de rescate. (189-195).

De la Evidencia a la recomendación

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

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

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

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

En C6 los riesgos/ inconvenientes superan ligeramente los beneficios.

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

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

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

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

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

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

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

La calidad metodológica de los ECA que evalúan la fluticasona frente a beclometasona o budesonida varió y hubo variabilidad en la forma en que se midieron y se reportaron los resultados. No se dispone de evidencia sobre resultados importantes para pacientes y en relación a desenlaces de función pulmonar, en general hubo pocas diferencias significativas entre los tres GCI (FP, BDP y BUD) cuando se evaluó por pares.

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

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

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

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

ciclesonida y mometasona son fármacos no indicados en niños menores de 12 años por lo que no se puede recomendar su utilización para dicha población.

Recomendaciones

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

7.4. Tratamiento intermitente con glucocorticoides inhalados

Preguntas a responder:

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

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

Las infecciones del tracto respiratorio son responsables de más del 80% de los episodios de sibilancias en niños (196, 197) que en ocasiones progresan a exacerbaciones graves que requieren tratamiento con glucocorticoides sistémicos y con más de 30 visitas a unidades de urgencias por 1000 habitantes, una tasa tres veces mayor que los niños en edad escolar y adultos (198, 199).

La mayoría de los niños preescolares que presentan sibilancias solo cuando sufren una infección del tracto respiratorio suelen ser, por lo general, no atópicos y suelen superar los síntomas a los seis años de edad (2, 200). Por eso, se considera que la mayoría no requieren tratamiento con esteroides inhalados regulares.

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

Evidencia científica

En relación con población preescolar con episodios recurrentes de sibilancias, la guía de SIGN 2011(45) refleja que la mayoría de los niños de esta población no requieren tratamiento con GCI, basándose en la evidencia que confirma que muchos pacientes de entre los menores de cinco años, no atópicos con episodios recurrentes de sibilancias inducidas por virus, no van a tener asma atópica crónica. La guía GEMA (46) recoge evidencia que confirma la escasa respuesta al tratamiento con GCI de esta población y también observa que el tratamiento intermitente con GCI no mejora ni el control ni la evolución de la enfermedad, aunque no realiza ninguna recomendación.

Se han seleccionado dos ECA (118, 201). El primer ECA (10) publicado en 2008, incluía a 238 preescolares de entre 12 a 59 meses con sibilancias intermitentes moderadas o graves que recibieron en cada infección respiratoria

identificada por los padres, un tratamiento de siete días de budesonida (1 mg dos veces al día), montelukast (4 mg/día), o placebo, según el grupo de aleatorización. Los familiares de los niños con asma recibieron previamente educación para que fueran capaces de realizar una identificación objetiva de los primeros síntomas respiratorios de la infección respiratoria. Para nuestra revisión solo nos interesan los resultados provenientes del grupo que recibe budesonida vs. Placebo (los resultados de la comparación budesonida vs. Placebo y vs. Montelukast se han tenido en cuenta en otra de las preguntas actualizadas). El segundo ECA (202) seleccionados incluye a 126 niños de edades comprendidas entre uno y seis años. Los aleatorizados al grupo de tratamiento recibieron fluticasona 750 µg dos veces al día durante 10 días comenzando cuando los familiares detectaron los primeros síntomas. Los del grupo control recibieron placebo. Los familiares de los niños con asma fueron previamente educados para que fueran capaces de realizar una identificación objetiva de los primeros síntomas respiratorios.

En cuanto a resultados relacionados con la eficacia del tratamiento, se observó que el **número de pacientes con una o más exacerbaciones por infección, que requirieron tratamiento con GC (glucocorticoides) orales** fue menor en el grupo de tratamiento intermitente RR 0,65 (IC 95% de 0,50 a 0,83), así como las **exacerbaciones con sintomatología asmática**, por infección OR 0,66 (IC 95% de 0,43 a 1,02).

**Calidad
baja**

La **calidad de vida** de los familiares del grupo tratamiento, medido mediante el cuestionario PACQ-QL (*Pediatric Asthma Caregiver Quality of life questionnaire*), no muestra diferencias entre grupos DM -0,01 (sIC 95% de -0,30 a 0,28) en la estimación agrupada de los resultados de los dos estudios; Sin embargo, en uno de los estudios (9) la calidad de vida fue significativamente superior en el grupo con fluticasona, DM 0,49 (IC 95% de 0,1 a 0,89). No obstante, esta diferencia no es clínicamente relevante (ya que la diferencia mínima importante es de 0,5 puntos). La proporción de **días libre de episodios** no fue diferente en los dos grupos DM 0,02 (IC 95% de -0,09 a 0,13) y los preescolares asignados al grupo de fluticasona en el estudio publicado en 2009 (9) tuvieron una menor necesidad de **rescate con agonistas β2 de acción corta** por infección, Razón de tasa de 0,80 (IC 95% de 0,68 a 0,94).

**Calidad
baja**

Los resultados más relacionados con la seguridad como el **cambio en la media de la talla** ajustado por edad y sexo en uno de los estudios) DM 0,12 (IC 95% de -0,41 a 0,65), y el **número de hospitalizaciones**, OR 0,53 (IC 95% de 0,24 a 1,17) no mostraron diferencias entre los grupos.

**Calidad
baja**

La calidad de la evidencia evaluada se considera baja, los resultados muestran riesgo de sesgo por evidencia indirecta ya que las dosis de GCI utilizada en el estudio (fluticasona 750 mcg 2 veces al día y budesonida 1mg 2 veces al día) representa un tratamiento de altas dosis fuera de indicación actual (Indicación en preescolares: 100 mcg 2 veces al día) y porque la mayoría de las estimaciones se reportan por número de infecciones respiratorias en lugar de datos individuales de pacientes. Además, muchos de los resultados son imprecisos por tratarse de un estudio con un tamaño muestral pequeño y en ocasiones con pocos eventos.

En resumen, con la utilización de altas dosis de GCI durante los catarros se observa un beneficio en el ahorro de utilización de glucocorticoides orales, con un menor número de pacientes que requirieron más de un curso del tratamiento por infección respiratoria en el grupo de tratamiento intermitente, y un menor número de rescates con agonistas β_2 por infecciones respiratorias, a cambio de recibir un número alto de ciclos de GCI a muy altas dosis durante una media de 10 meses (aproximadamente 50 cursos menos de tratamiento oral con GC frente a 521 ciclos de tratamiento inhalado en unos 60 niños). Además, finalmente la frecuencia de exacerbaciones, infecciones observadas con sintomatología asmática, no fue significativamente diferente en los dos grupos de tratamiento. Por otro lado, las diferencias en la calidad de vida de los familiares tampoco mostraron relevancia clínica, y en relación a los efectos secundarios de la medicación sobre el crecimiento, se observó que los pacientes del grupo tratamiento crecieron algo menos.

Resumen de la evidencia

Calidad baja	La utilización de altas dosis de GCI durante los catarros muestra un beneficio en el ahorro de utilización de glucocorticoides orales, con un menor número de pacientes que requirieron más de un curso del tratamiento por infección respiratoria en el grupo de tratamiento intermitente, y un menor número de rescates con agonistas β_2 por infecciones respiratorias, a cambio de recibir un número muy alto de ciclos de GCI a muy altas dosis durante una media de 10 meses. No se observan diferencias relevantes en la frecuencia de exacerbaciones, ni en la calidad de vida de los familiares y se observó que los pacientes del grupo tratamiento crecieron algo menos (118, 201).
---------------------	--

De la Evidencia a la recomendación

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

1. La calidad global de la evidencia es baja.

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

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

Se observa un efecto beneficioso a favor del tratamiento intermitente a altas dosis de GCI durante siete-diez días con tasas menores de exacerbaciones graves, sin diferencias relevantes en la frecuencia de exacerbaciones y calidad de vida crecimiento y hospitalizaciones, aunque con una ligera mejoría con menores tasas de rescate con β_2 agonistas, a cambio de recibir un número muy alto de ciclos de GCI a muy altas dosis durante una media de 10 meses.

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

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

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

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

No se dispone de datos sobre coste-efectividad, no obstante, el tratamiento durante las crisis, aunque de corta duración, per se supone un mayor coste que el no tratamiento, aunque evita intervenciones de rescate (GC orales y β 2 agonistas) debidas a infecciones respiratorias.

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

Por lo tanto, la evidencia de baja calidad, por ser indirecta e imprecisa muestra que con la utilización de altas dosis de GCI durante los catarros existe un beneficio en el ahorro de utilización de glucocorticoides orales, con un menor número de pacientes que requirieron más de un curso del tratamiento por infección respiratoria en el grupo de tratamiento intermitente, y un menor número de rescates con agonistas β 2 por infecciones respiratorias, a cambio de recibir un número muy alto de ciclos de GCI a muy altas dosis durante una media de 10 meses. No se observan diferencias relevantes en la frecuencia de exacerbaciones, ni en la calidad de vida de los familiares y se observó que los pacientes del grupo tratamiento crecieron algo menos. Se desconocen las posibles preferencias de los pacientes aunque se considera que la mayoría daría una importancia alta a una menor dosis acumulada de glucocorticoides administrados, por su mayor riesgo acumulado de sufrir los efectos secundarios. No se dispone de datos sobre coste-efectividad, no obstante el tratamiento durante las crisis per se supone un menor coste.

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

Recomendaciones

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

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

Las infecciones virales del tracto respiratorio superior (URI o resfriados) son una importante, y probablemente la más común de las causas del aumento de síntomas pulmonares en niños y adultos con asma persistente leve (203-209).

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

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

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

Evidencia científica

Ninguna de las guías seleccionadas realiza recomendaciones sobre tratamiento intermitente con glucocorticoides en niños con alto riesgo de asma o diagnóstico de asma.

Se ha encontrado una RS Cochrane publicada en el 2012 (144) y actualizada en el 2013 (210) que pretendía comparar la eficacia y seguridad del tratamiento GCI intermitente frente al continuo en niños y adultos con asma persistente y preescolares con sospecha de asma persistente. En la actualización del 2013 se realiza un metaanálisis de siete ECA, y un análisis diferenciado de subgrupos de las poblaciones de preescolares (de uno a cinco años), escolares (hasta los 18 años) y adultos. Mediante las alertas también se ha identificado otra revisión sistemática (211) con el mismo objetivo de evaluar la eficacia del tratamiento diario con CGI frente al intermitente en preescolares escolares y adultos con sibilancias persistentes y asma persistente de leve a moderado y donde se incluían los mismos siete ensayos incluidos en la revisión Cochrane. Para responder a nuestra pregunta se han seleccionado los cuatro estudios que fueron realizados en población infantil hasta los 18 años (212-214) y se han utilizado los resultados presentados en la revisión Cochrane, (210) por ser más exhaustivos.

De los cuatro estudios, dos incluyeron población preescolar (213, 214) hasta los cuatro años y con episodios frecuentes de sibilancias con y sin otros

factores como IPA positivo o exacerbaciones en el último año. Los otros dos estudios incluían a pacientes escolares (212, 215) con asma recientemente detectada en uno (212) y asmáticos persistentes leves bien controlados durante dos años en el otro (215). El tratamiento de intervención (el tratamiento intermitente) en dos de los estudios fue beclometasona a demanda (213, 215), mientras que en los otros dos budesonida a dosis establecidas (212, 214).

Los resultados muestran que en los dos tipos de tratamientos no existen diferencias significativas en el **número de pacientes** con uno o más exacerbaciones que requerían **GC orales de rescate** (RR 1,14 (IC 95% de 0,9 a 1,44)), siendo los resultados consistentes en ambas subpoblaciones (preescolares y escolares). La proporción de **días de asma controlada**, con datos para la subpoblación infantil más mayor, fue ligeramente menor en el grupo de tratamiento intermitente (DM -0,09 (IC 95% -0,16 a -0,02), aunque la diferencia fue muy poco relevante.

**Calidad
baja**

En relación con los resultados de seguridad, los dos grupos de tratamiento mostraron similares efectos sobre el número de **pacientes hospitalizados** (RR 0,85 (IC 95% de 0,29 a 2,49) o sobre el número **pacientes con efectos adversos graves** (RR 0,83 (IC 95% de 0,3 a 2,29), sin diferencias relevantes entre las estimaciones para cada subpoblación diferente. El tratamiento intermitente mostró mejores resultados sobre el **crecimiento o cambio de talla** que el tratamiento continuo (DM 0,40 (IC 95% de 0,11 a 0,70) cm), aunque de nuevo sin ser clínicamente relevantes, solo medio centímetro mayor en un año y con la misma tendencia en ambas subpoblaciones. En cuanto a los **abandonos del tratamiento debidos a un mal control asmático o exacerbaciones**, se observaron resultados en conjunto no concluyentes sin diferencias estadísticas, ni clínicas entre los grupos de tratamiento, RR 1,32 (IC 95% 0,69 a 2,52), aunque con una tendencia contraria en las subpoblaciones donde los preescolares se beneficiarían más del tratamiento intermitente y los escolares del diario. Por último, el **uso de medicación de rescate** en escolares tampoco mostró diferencias en el cambio de media de pulsaciones diarios utilizados en ambos grupos, DM 0,14 (IC 95% de -0,07 a 0,35).

**Calidad
baja**

**Calidad
baja**

**Calidad
moderada**

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

Resumen de la evidencia

Calidad baja	Estudios en población preescolar (213, 214) y escolares (212, 215) hasta los 18 años no mostraron diferencias significativas en el número de pacientes con una o más exacerbaciones que requerían GC orales de rescate, número de pacientes hospitalizados, pacientes con efectos adversos graves ni número de abandonos del tratamiento debidos a un mal control asmático o exacerbaciones. Con el tratamiento intermitente se sugieren peores tasas de control asmático y mejores resultados en el crecimiento de los niños.
---------------------	--

De la Evidencia a la recomendación

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

1. La calidad global de la evidencia es baja.

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

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

No hay diferencias en el número de pacientes con exacerbaciones que requerían GC orales de rescate, en las hospitalizaciones, efectos adversos graves, abandonos de tratamiento por mal control asmático y uso de β_2 agonistas de rescate. La proporción de días con control asmático fue ligeramente inferior en el grupo de tratamiento intermitente y el crecimiento a un año fue ligeramente superior en este grupo.

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

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

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

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

No se dispone de datos sobre coste-efectividad, no obstante el tratamiento durante las crisis, per se supone un menor coste que el tratamiento diario, aunque podría aumentar intervenciones de rescate (GC orales y β_2 agonistas) debidas a un mal control asmático

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

Recomendaciones

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

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

Preguntas a responder:

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

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

En la Guía de Práctica Clínica sobre Asma de Osakidetza/Servicio Vasco de Salud (21) se recomienda en pacientes con asma estable tratados con dosis moderadas-altas de GCI, una reducción gradual del tratamiento para mantener un control adecuado con la mínima medicación efectiva, con un seguimiento de control trimestral. Dichas recomendaciones se fundamentan principalmente en un ECA (216) de alta calidad que evalúa la efectividad de la estrategia de disminución del 50% del GCI y en otros tres ECA (71, 217, 218) de menor calidad, alguno realizado en adultos, en la que se evidencia que el cese del tratamiento con GCI frecuentemente se asocia al empeoramiento del control del asma.

Evidencia científica

Tanto la guía SIGN (45) como la guía GEMA (46) siguen recomendando la utilización de la dosis de mantenimiento mínima necesaria de GCI y una disminución paulatina de la misma y con un control de tres meses entre cada nueva fase de disminución, basándose en estudios de moderada calidad (216, 219), realizando recomendaciones débiles. Además, la guía SIGN (45) sugiere que en pacientes infantiles con asma leve y con patrón estacional, la disminución de la medicación de mantenimiento puede realizarse con mayor progresión durante las etapas sin sintomatología. La Guía GINA 2012 (2), que incluye otros ECA (220, 221), con moderada calidad no tenidos en cuenta en la otras GPC, mantiene las recomendaciones de las otras dos guías y, además, especifica la forma de disminuir el escalón terapéutico tanto para los pacientes controlados con monoterapia, mediante la disminución del 50% de la dosificación del GCI cada vez trimestralmente, como en casos más severos que precisan terapia combinada con b2 agonistas de larga duración, donde se recomienda como primera línea la disminución del GCI hasta alcanzar la dosis mínima necesaria para mantener el control y después suspender LABA.

Se han seleccionado dos estudios que evalúan diferentes estrategias de descenso de escalón: un ECA (215) realizado en niños (cinco-ocho años) asmáticos controlados con monoterapia y una RS (222) que incluye cinco ECA realizados en adultos y adolescentes mayores de 15 años con asma y controlados mediante terapia combinada de GCI con LABA.

Descenso de escalón desde tratamiento de mantenimiento con monoterapia de GCI y SABA (Short Acting Beta Agonists) como tratamiento de rescate

El ECA (215) seleccionado incluía a niños de cinco a ocho años con asma moderado persistente controlado con medicación de mantenimiento de dosis medias de GCI y medicación de rescate con SABA. Su doble objetivo fue evaluar la efectividad de añadir GCI a la terapia de rescate y también la estrategia de eliminación del tratamiento de mantenimiento con GCI, en un periodo de 44 semanas.

Tras un periodo de iniciación de cuatro semanas en la que todos los participantes tomaban dosis medias de GCI diarios de mantenimiento y beta-agonistas de corta duración a demanda como rescate, los participantes fueron aleatorizados a cuatro brazos de tratamiento:

- a) grupo con tratamiento diario de mantenimiento con GCI y tratamiento de rescate con GCI junto a SABA (subida de escalón),
- b) grupo con tratamiento diario de GCI y tratamiento de rescate con solo SABA (mantenimiento del tratamiento),
- c) grupo con tratamiento de mantenimiento placebo y rescate combinado con GCI y SABA (disminución de dosis GCI o eliminación del tratamiento diario con GCI)
- d) grupo con mantenimiento placebo y rescate solo con SABA (grupo control con eliminación de GCI del mantenimiento diario).

A pesar de que el estudio fue diseñado para realizar un análisis factorial 2x2 a partir de los cuatro brazos de tratamiento, finalmente se compararon tres de los grupos de intervención con el cuarto que representaba al grupo control. Este hecho afecta a la potencia estadística del estudio y, por tanto, aumenta la incertidumbre sobre sus estimaciones, por lo que se considera una disminución en la calidad del estudio.

Para evaluar el efecto del descenso a un tratamiento con dosis disminuidas de GCI, solo se han considerado las diferencias indirectas entre el grupo con GCI solo en el mantenimiento (y rescate con SABA) (b) y el grupo con GCI solo en rescate (junto al SABA) (c) frente al mismo grupo control (solo tratamiento de rescate con SABA) (d).

El estudio muestra que comparado con el tratamiento único de rescate con SABA, tanto el tratamiento diario con GCI, como el administrado solo como tratamiento de rescate, disminuyen la frecuencia de exacerbaciones, en un 50% y 40% respectivamente, aunque en el último caso la diferencia no es estadísticamente significativa. La **frecuencia del fallo del tratamiento** si mostró una diferencia significativa en ambos grupos. El porcentaje de **días con sintomatología controlada** fue similar en los tres grupos, sin embargo, el grupo con tratamiento diario mostró un aumento significativo en el **uso diario de GCI**, no observándose tal diferencia en el caso del grupo con **rescate con GCI**. Además, en este último grupo tampoco se observó una diferencia en el **creci-**

**Calidad
muy baja
para todos**

miento mientras que en el grupo con tratamiento diario los niños crecieron una media de 1,1cm menos en las 44 semanas del estudio.

Los resultados resumidos proceden de un estudio con una moderada calidad y que, además, nos aportan estimaciones indirectas para responder a nuestra pregunta. El tamaño del estudio tiene riesgos de no ser suficiente y la mayoría de las variables de resultado muestran un número pequeño de eventos, por todo ello se considera que la calidad global de la evidencia es muy baja.

Descenso de escalón desde tratamiento combinado con GCI+LABA

La RS (222) de alta calidad incluye cinco ECA de moderada-alta calidad con pacientes adultos y en alguno adolescentes >15 años. El metaanálisis realizado pretende evaluar la eficacia de la terapia de discontinuación del agonistas b2 de larga duración (LABA), una vez alcanzado el control de los síntomas con la terapia combinada de GCI+LABA, en comparación con el tratamiento combinado de GCI+LABA.

El régimen de discontinuación de LABA aumentó el deterioro del asma, con peores resultados en la puntuación del cuestionario de **calidad de vida**: DM -0,32 (IC95% -0,12 a -0,51) y en el cuestionario de control del asma: DM 0,24 (IC95% 0,13 a 0,35), además de un mayor riesgo de **retirada del estudio debido a la falta de eficacia o pérdida de control del asma**, RR 3,27 (IC95% 2,16 a 4,96), y un menor **número de días libres de síntomas**, DR -9,15% (IC95% -1,62% a -16,69%). La **utilización de GC sistémicos y la existencia de algún efecto adverso grave** fueron similares en ambos grupos. Por otro lado, el **riesgo de exacerbaciones y muertes** después de la discontinuación de LABA no pudieron ser evaluados debido al pequeño número de eventos y la corta duración del seguimiento. La revisión concluye que en adultos y niños mayores con asma controlada con tratamiento combinado de GCI y LABA, la interrupción de la terapia con LABA, sugiere un aumento del deterioro asociado al asma.

**Calidad
muy baja**

**Calidad
baja**

Los estudios incluyen población de adultos y altas dosis de GCI+ LABA no utilizadas en poblaciones infantiles, por lo que los resultados no son inferibles a la población de nuestro interés. Por otro lado, los estudios tienen una duración limitada y no queda claro si se mantuvo el control del asma tras la eliminación del tratamiento con LABA. Además, no todos los estudios comprobaron que los pacientes fueron tratados de acuerdo con las recomendaciones actuales para el uso de los LABA.

Cabe mencionar que sigue existiendo controversia no aclarado aun, en relación a la seguridad de los LABA. Desde que se publicaron varios estudios que relacionaban la utilización de los LABA como monoterapia con un mayor riesgo de morbi-mortalidad relacionada con el asma (223) existe un acuerdo generalizado de no utilizarlos como monoterapia, sobre todo hasta tener disponibles los resultados de los grandes estudios promovidos por la FDA. Sin embargo, sigue existiendo debate acerca de su uso en combinación con GCI.

Por un lado, la FDA, realiza su propio meta-análisis que muestra que los beneficios de la administración conjunta de LABA y GCI, utilizadas de manera adecuada, siguen siendo superiores a los riesgos, por lo que considera que dichos medicamentos deberían estar disponibles para el tratamiento del asma. Sin embargo, apuesta por tratamientos no prolongados cuando se utilizan LABA con GCI y recomienda como estrategia de descenso de escalón la interrupción de los LABA tan pronto como se logra el control del asma (224). Además, también emite recomendaciones para la consecución de grandes estudios prospectivos que evalúen con mayor precisión la seguridad de los LABA junto al GCI, frente a estrategias de GCI en monoterapia (225).

Por otro lado, las GPC evaluadas que se pronuncian respecto a este asunto (45, 226), así como la revisión de la agencia reguladora de medicamentos de Gran Bretaña (MH-CPR) (227) que evalúa la seguridad de los LABA en terapia combinada en niños menores de 12 años, interpretan los datos de manera diferente y no apoyan este enfoque, sino que recomiendan preferentemente la estrategia disminución paulatina del GCI, hasta alcanzar dosis mínimas necesarias para el control, manteniendo la dosificación de los LABA, para discontinuar al alcanzar el mantenimiento del control. Ya que consideran que los beneficios de estos medicamentos cuando se usan en combinación con GCI para el control de los síntomas del asma superan cualquier riesgo aparente.

En resumen, en los pacientes tratados con monoterapia de GCI y un buen control de asma, la evidencia actualizada sigue apoyando la disminución paulatina del 50% del GCI controlado durante tres meses, hasta alcanzar la dosis de mantenimiento mínima necesaria. Se ha incluido un ECA en la que se sugiere un enfoque novedoso de disminuir la dosis de GCI mediante su administración intermitente, utilizado en el tratamiento de rescate junto a SABA. El mantenimiento del tratamiento diario con GCI muestra mayores beneficios que la administración de GCI solo como rescate, aun así, esta última opción sugiere mayores beneficios que el tratamiento único con rescate con solo SABA. Las estimaciones de baja calidad, de estudios pequeños de una duración menor a la establecida en las recomendaciones, justifican la necesidad de nuevos estudios que comparen estas dos estrategias diferentes como estrategias de descenso en el tratamiento del asma moderado a severo.

En los casos más severos de asma infantil que precisan terapia combinada de GCI + LABA el método óptimo de qué agente disminuir en el descenso de escalón, la interrupción de un LABA frente a la disminución de la dosis de GCI, sigue siendo un problema sin resolver y no existen estudios que hayan abordado de manera directa esta comparación. Sin embargo, los datos disponibles en la actualidad, solo aplicables en adultos, no apoyan la retirada de LABA como el primer paso y sugieren que la estrategia preferida es la reducción de la dosis de GCI antes de discontinuar el LABA.

Por ello, siguen siendo necesarios nuevos estudios confirmatorios con suficiente duración que comparen diferentes estrategias, en varios niveles de gravedad del asma, en todos los grupos de edad.

Resumen de la evidencia

Descenso de escalón desde el segundo escalón	
Calidad muy baja	En niños con asma leve persistente bien controlado con GCI: El mantenimiento del tratamiento diario muestra mayores beneficios (menor frecuencia de exacerbaciones y fallos del tratamiento) que la administración de GCI solo como rescate, aun así, ésta última opción sugiere mayores beneficios que el tratamiento único con rescate con SABA y sin GCI. Con el mantenimiento del tratamiento diario también se observa una mayor utilización diaria de GCI y un menor crecimiento poco relevante (215).
Descenso de escalón desde el tercer escalón	
Calidad baja	En los casos más severos de asma que precisaban terapia combinada de GCI + LABA, el régimen de discontinuación de LABA aumentó el deterioro del asma, con peores resultados de calidad de vida, control del asmático y un mayor riesgo de falta de eficacia y menor número de días libres de síntomas. La utilización de GC sistémicos y la existencia de algún efecto adverso grave fueron similares (222).

De la Evidencia a la recomendación

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

1. La calidad global de la evidencia es la siguiente para cada una de las comparaciones:
 - C1: GCI diario + rescate: placebo + SABA vs. Placebo diario + rescate con placebo + SABA, muy baja
 - C2: Placebo diario + rescate: GCI + SABA vs. Placebo diario + rescate con placebo + SABA, muy baja
 - C3: tratamiento con GCI y discontinuación del LABA vs. Tratamiento con GCI+ LABA, baja

La evidencia disponible para comparación es la siguiente:

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

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

Para C3 Los riesgos/ inconvenientes superan ligeramente los beneficios.

La evidencia disponible para comparación es la siguiente:

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

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

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

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

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

Por lo tanto, en niños con asma leve persistente bien controlado con GCI: El mantenimiento del tratamiento diario muestra mayores beneficios que la administración de GCI solo como rescate, aun así, ésta última opción sugiere mayores beneficios que el tratamiento único con rescate con SABA y sin GCI. Las estimaciones de baja calidad, de estudios pequeños de una duración menor a la establecida en las recomendaciones, justifican la necesidad de nuevos estudios que comparen directamente estrategias diferentes propuestas para el descenso en la terapia del asma moderado a severo.

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

Recomendaciones

√	<p><u>Descenso de escalón desde el segundo escalón:</u></p> <p>No hay suficiente evidencia para recomendar una estrategia específica para discontinuar el tratamiento con glucocorticoide inhalado en escolares con asma leve persistente bajo control.</p> <p>Se sugiere como posible estrategia de descenso de escalón de tratamiento en escolares con asma leve persistente bajo control la interrupción del tratamiento diario de mantenimiento con glucocorticoide inhalado y la sustitución de éste por glucocorticoide inhalado a demanda, es decir, utilizado solo durante las crisis junto a los agonistas β_2.</p>
Débil	<p><u>Descenso de escalón desde el tercer escalón:</u></p> <p>En escolares con asma moderada-severa persistente bien controlada con glucocorticoide inhalado y LABA no existe evidencia sobre cómo disminuir de escalón terapéutico. En base a resultados observados en población adulta, se sugiere reducir la dosis de glucocorticoide inhalado como primer paso en la disminución de escalón terapéutico y no la retirada del LABA.</p>

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

Preguntas a responder:

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

En la Guía de Práctica Clínica sobre Asma de Osakidetza/Servicio Vasco de Salud de 2005 (21) se recomienda que en niños con asma mal controlada con dosis bajas o medias de GCI, antes de doblar la dosis de GCI se añada un β_2 agonista de acción prolongada (LABA). En el caso de niños menores de 4 años, al no estar aprobado el uso de LABA a esta edad, se indica que se puede considerar el uso de antileucotrienos (AL), a pesar de que no haya estudios sobre su eficacia como terapia añadida.

Evidencia científica

La guía SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*) (45) recomienda la utilización de LABA como terapia añadida en niños mayores de cinco años. Sin embargo, la guía GEMA (46) y la guía de la Canadian Thoracic Society (228) recomiendan doblar la dosis de glucocorticoides antes de añadir LABA o AL al tratamiento con GCI a dosis bajas.

Se han encontrado siete revisiones (110, 145, 229-233). Tres evalúan la eficacia de los LABA como terapia añadida a bajas dosis de GCI frente a doblar la dosis de GCI (230, 231, 233), dos la eficacia de añadir AL frente a utilizar sólo GCI (145, 229), una la utilización de AL como terapia añadida AL versus LABA(232) y la última las tres opciones (110).

LABA como terapia añadida versus doblar la dosis de GCI

Tres de las cuatro revisiones que responden a esta pregunta indican que ambas estrategias son efectivas para el tratamiento de niños con asma mal controlado. La revisión Cochrane de 2009 GCI (230, 231, 233) añade que no hay un aumento significativo del riesgo de exacerbaciones que requieren glucocorticoides orales, aunque señala un posible mayor riesgo de uso de glucocorticoides orales y hospitalizaciones con LABA. De hecho, la revisión Cochrane de 2010 GCI (230, 231, 233) indica que añadir LABA como terapia añadida se asocia con una tendencia al aumento de riesgo de exacerbaciones que requieren glucocorticoides orales y hospitalizaciones, por lo que concluyen que en vista a la modesta mejora en niños menores de 12 años, se debe examinar la seguridad de estas terapias.

De todos los estudios considerados en las cuatro revisiones se han seleccionado sólo tres estudios que son los que analizan específicamente los LABA como terapia añadida versus doblar la dosis de GCI en niños con asma moderada no controlada (234-236).

Dos de los tres ensayos son de corta duración (de ocho y 12 semanas respectivamente) (234, 235), terminando además uno de ellos de forma prematura (234, 235). Ambos estudios incluyen niños con prueba broncodilatadora positiva, por lo que la probabilidad de que la función pulmonar mejore con la adición de LABA es mayor. El tercer estudio (236) no se limita a niños con broncodilatación positiva y tiene una duración de 26 semanas.

En cuanto a las **exacerbaciones que requieren glucocorticoides orales**, a pesar de que hay más en el grupo tratado con LABA como terapia añadida que en el que lleva sólo GCI la diferencia no es significativa, siendo el OR de 1,68 (IC95% de 0,53 a 5,29). **Calidad muy baja**

En cuanto a las **hospitalizaciones**, en el grupo con LABA son hospitalizados tres pacientes frente a ninguno en el grupo tratado con dosis mayores de GCI. **Calidad muy baja**

Dos de los estudios indican que no hay diferencias tanto en el % de niños sin síntomas como en el % **de días sin síntomas**, aunque el tercer estudio (12) encuentra una DM significativa favorable al grupo LABA de 8,7% (IC95% de 1,2 a 16,3). **Calidad muy baja**

En cuanto al % **de días sin uso de β2-agonistas**, los dos estudios que analizan esta variable muestran un aumento significativo a favor de la adición de LABA (234, 235) del 1,4% y 8% en el porcentaje de días sin tratamiento de rescate. **Calidad muy baja**

En relación con el **cambio en el PEF diurno**, dos estudios señalan un aumento significativo en los niños tratados con LABA como terapia añadida frente a doblar la dosis de GCI (DM de 7,6 L/min (IC95% de 1,7 a 13,5) y de 8,6 L/min (IC95% de 1,3 a 15,9), respectivamente). Sin embargo, el estudio de Vaessen-Verberne (236) no encontró diferencias significativas en el porcentaje del PEFR (DM de -2,7% (IC95% de -6,7 a 1,4)). **Calidad muy baja**

En cuanto al aumento del **FEV₁%** (o **FEV₁**) ninguno de los tres estudios encuentra diferencias significativas entre los grupos de tratamiento. **Calidad muy baja**

Sólo uno de estos ensayos (236) evalúa el efecto de estos tratamientos sobre el **crecimiento** tras 26 semanas de tratamiento, encontrando que no hay diferencias entre los dos grupos (DM de -0,01cm (IC95% de -0,05 a 0,04)). **Calidad muy baja**

Por otro lado, sigue existiendo controversia en relación a la seguridad de los LABA. Los riesgos observados en monoterapia con LABA han servido para aceptar de forma generalizada la recomendación de no utilizar dichos fármacos en monoterapia, tanto en niños como en adultos (237, 238). Por otro lado, aún no se ha aclarado cuál es la **seguridad** a largo plazo de la terapia combinada LABA/GCI. Una reciente revisión de revisiones con metaanálisis (239) de estudios realizados en niños con asma concluye que a pesar de sugerir que la terapia de combinación es más segura que la monoterapia en niños, la seguridad en términos de **mortalidad** de la terapia de combinación con formoterol o salmeterol en niños sigue siendo incierta. Por lo que en esta revisión, se sugiere esperar a los resultados de nuevos estudios (240-242) en

marcha para clarificar los riesgos de la terapia combinada en niños y adolescentes con asma.

AL como terapia añadida versus doblar la dosis de GCI.

Se han encontrado dos revisiones (145, 229). En la revisión más actual (8) se identificaron cinco estudios sobre la eficacia de los AL como terapia frente al tratamiento con GCI (132, 136, 243-245).

La revisión más actual (8) concluye que no hay diferencias significativas en el número de pacientes con exacerbaciones que requieren glucocorticoides orales entre los niños tratados con GCI versus los tratados con GCI y AL (RR=0,53; IC95%:0,10-2,74), aunque se basa en dos de los cinco estudios (243, 245) incluidos en la revisión, uno de los cuales (26) no dobla la dosis de GCI en el grupo control, y existe heterogeneidad ($I^2=86\%$).

De los cinco estudios incluidos en esa revisión, uno incluye pacientes con asma leve persistente y estable (132), otro estudio incluye pacientes *steroid naïve* (244) sin síntomas y mide como resultado los niveles de FeNO, y el estudio de Stelmach 2007 (136) incluye pacientes con asma estable. De los cinco estudios sólo dos (243, 245) incluyen niños con asma moderada no controlada: se trata de un estudio cruzado que evalúa los resultados a dos semanas de tratamiento y en el que se compara la adición de AL a 400µg de budesonida frente al tratamiento con 400µg de budesonida (26) y un ECA en el que se compara la adición de montelukast a 200µg de budesonida frente al tratamiento con 400µg de budesonida (243).

Uno de los estudios encuentra diferencias significativas en el **número de pacientes con exacerbaciones**, siendo el riesgo mayor para el grupo tratado con AL como terapia añadida, OR5 (IC95% de 1,22 a 20,46), aunque se trata en su mayoría de exacerbaciones leves. **Calidad muy baja**

La variable principal de ambos estudios es el **% de cambio del FEV₁**, para la que los autores no encuentran diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento. **Calidad baja**

El estudio cruzado (245) sí encuentra diferencias significativas en el **PEF diurno y nocturno**, DM de 9,7L/min (IC95% de 1,4 a 18,1) y 10,7L/min (IC95% de 2,4 a 19), respectivamente. **Calidad muy baja**

También encuentra diferencias significativas en el **uso de β2-agonistas**, con una disminución del uso en el grupo con montelukast de 3,01 a 1,65 pulsaciones/día y de 1,98 a 1,03 pulsaciones/día en el grupo tratado sólo con GCI. **Calidad muy baja**

LABA versus AL como terapia añadida al tratamiento con glucocorticoides

Las dos revisiones encontradas (110, 232) identifican el mismo estudio crossover (246) en el que los autores utilizan la regresión logística ordinal para predecir cuál es la terapia añadida con mayor probabilidad de obtener el mejor resultado.

Los autores utilizan una variable compuesta que tiene en cuenta las exacerbaciones que requieren glucocorticoides orales, el número de días sin síntomas y el FEV₁, y consideraron que la adición de un tratamiento era mejor que otro si la cantidad total de prednisona recibida durante el tratamiento era al menos 180 mg menor, si el número anual de días de control de asma durante las 12 semanas de tratamiento se incrementaba al menos en 31 días o si el FEV₁ final era al menos un 5% mayor. Si no se cumplía ninguno de estos criterios se le daba el mismo rango a cada periodo de tratamiento y se consideraba que el paciente no tenía una respuesta diferencial.

Así se encontró una respuesta diferencial en 161 de los 165 pacientes evaluados, siendo mayor la proporción de pacientes que respondieron mejor a los LABA que a AL (52% vs 34%) o GCI (54% vs 32%).

En este ensayo se indica que de los 120 ciclos de glucocorticoides orales que se administraron 30 tuvieron lugar en el período de tratamiento con LABA, 47 en el período de tratamiento con GCI y 43 en el tratamiento con AL. Sin embargo, no se indica el número de pacientes que tuvo al menos una exacerbación que requirió glucocorticoide oral.

Resultados de las alertas bibliográficas

Se ha identificado una actualización de la revisión Cochrane sobre la eficacia y seguridad de los antileucotrienos como terapia añadida a los GCI frente al uso de GCI en la misma dosis, a una dosis mayor o una dosis decreciente, en niños y adolescentes con asma persistente y síntomas a pesar de tratamiento de mantenimiento con GCI (210).

Este meta-análisis, que no incluye exactamente los estudios considerados en nuestra revisión, concluye que añadir antileucotrienos al tratamiento con GCI versus utilizar una dosis de GCI igual o superior no reduce de forma significativa el uso de glucocorticoide oral o las hospitalizaciones. Por ello, los autores consideran que los antileucotrienos no son una opción eficaz y segura como terapia añadida en niños y adolescentes con asma leve o moderada.

Resumen de la evidencia

Calidad muy baja	La evidencia indica la no inferioridad de los LABA como terapia añadida frente al uso de dosis altas de GCI en cuanto a la mejora del PEF diurno, pero no así en cuanto a la disminución de exacerbaciones (230, 231, 233).
Calidad muy baja	El riesgo de exacerbaciones es mayor con el tratamiento con antileucotrienos, en FEV ₁ no hay diferencias y los resultados para PEF son inconsistentes (243, 245).
	Sólo hay un estudio que compara la utilización de los LABA versus antileucotrienos como terapia añadida, pero los datos que presentan no permiten valorar los resultados del estudio de forma binaria (246).

De la Evidencia a la recomendación

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

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

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

La evidencia disponible para comparación es la siguiente:

- C1: Existe evidencia sobre la no inferioridad de los LABA como terapia añadida versus dosis altas de GCI (mejora el PEF diurno), pero parece que no las exacerbaciones, aunque la evidencia es muy baja.
- C2: Parece que el riesgo de exacerbaciones es mayor con los AL, aunque la calidad es muy baja, en FEV₁ no hay diferencias y para PEF hay inconsistencia.
- C3: Sólo hay un estudio que no permite valorar los resultados de forma binaria.

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

La evidencia disponible para comparación es la siguiente:

- C1: Dos de los tres estudios utilizaron el PEF como variable principal, pero en exacerbaciones puede que con LABA el riesgo sea mayor, y parece que no hay diferencias en el crecimiento frente a dosis más altas de GCI (evidencia de muy baja calidad).
- C2: No hay diferencias en el FEV₁, contradicción en el PEF pero puede haber más riesgo de exacerbaciones con los que son tratados con AL.
- C3 No se puede valorar.

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

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

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

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

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

crecimiento al doblar la dosis de glucocorticoides frente a la utilización de los LABA como terapia añadida.

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

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

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

Recomendaciones

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

7.7. Terapia SMART en niños con asma

Preguntas a responder:

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

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

Con relación a su utilización en niños asmáticos, cabe mencionar que en nuestro medio, según la ficha técnica, formoterol no está recomendado en niños menores de seis años y salmeterol tampoco está recomendado en menores de cuatro años. La combinación de un glucocorticoide inhalado más un agonista β_2 adrenérgico de acción larga están indicados en la terapia de mantenimiento del asma cuando no hay un control adecuado con escalones de tratamiento previos.

En la guía de asma del 2005 (21) se recoge un ensayo clínico doble ciego (247) que comparó durante un año, en 2760 niños y adultos (4-80 años) con asma leve a moderada, la efectividad de la asociación budesonida/formoterol (80/4,5) como tratamiento de mantenimiento y rescate (SMART-*Single maintenance and reliever therapy*) frente al tratamiento con iguales dosis de asociación de budesonida/formoterol de mantenimiento más un SABA de rescate y frente al tratamiento con GCI a dosis moderadas y SABA. El estudio mostró resultados favorables al tratamiento SMART, con un menor riesgo de sufrir exacerbaciones graves que en los otros tratamientos, y sin una sobreutilización de la asociación farmacológica como rescate. En la guía no se realiza recomendaciones de la utilización de la terapia en niños, ya que cuando se publicó aún no estaban disponibles los resultados del subgrupo de los niños.

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

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

Evidencia científica

En relación a la terapia SMART, las guías SIGN (45) y GEMA (23) recogen evidencia procedente de ensayos posteriores al año 2005 (año en que se publicaron los primeros resultados del primer estudio multicéntrico de gran tamaño), que incluían en su mayoría adultos (248-252). Los resultados en niños (247) y en adultos con asma (249-253), de moderado a grave, no controlado con dosis medias de GCI, mostraron consistentemente que la terapia SMART reduce exacerbaciones graves que requieren intervención médica y la exposición a los este-

roides orales, así como una mejora de la función pulmonar, cuando se compara con la asociación de LABA/GCI o dosis altas de GCI como terapia de mantenimiento junto a SABA como tratamiento de rescate. Solo la guía de GEMA recoge evidencia sobre la utilización de SMART en niños asmáticos mayores de cuatro años. Ambas guías sugieren la necesidad de contrastar más su efectividad en el uso de niños. Ninguna de las guías realiza recomendaciones específicas en relación a la utilización de esta estrategia terapéutica en adultos o niños.

En la búsqueda realizada en diciembre de 2012, se identificaron cuatro RS (254-257) publicadas entre 2009 y 2012 que sintetizan la evidencia sobre la eficacia de la terapia SMART. Todos las RS incluyen los mismos estudios, que los recogidos en las guías de SIGN y GEMA. Una de ellas es la que reporta los resultados del subgrupo de niños (255) y, por tanto, es la que ha sido tenida en cuenta en esta revisión.

La revisión seleccionada era una RS Cochrane de 2009, y las alertas han identificado su actualización publicado en 2013 (258). La revisión evalúa los datos publicados y no publicados de estudios que comparan la terapia SMART con otras alternativas de tratamiento en adultos y niños. Se realizan dos comparaciones, una frente al mejor tratamiento habitual (que también incluye el uso de los LABA) y otra frente a aumento de dosis del GCI utilizado como tratamiento de mantenimiento junto a terbutalina para alivio sintomático. Solamente uno de los ECA (248) incluye a 224 niños de entre cuatro y 11 años con asma no controlado a dosis de 200-500 µg/día de GCI, comparando la terapia SMART frente al aumento de la dosis de GCI de mantenimiento.

En el grupo de niños con tratamiento SMART no hubo **hospitalizaciones** y solo hubo una en el otro grupo. Con SMART se observó una disminución significativa de **exacerbaciones que necesitaban aumento de dosis de GCI y/o tratamientos adicionales**: OR 0,33 (IC 95% de 0,15 a 0,77) y ésta fue consistente en todas las edades. A pesar de que los niños de este grupo consumieron en el último año una media diaria menor de GCI u orales (126 µg/día vs. 320 µg/día), los autores no han aportado datos sobre la proporción de la **utilización de GC orales**. No hubo diferencias significativas frente a **efectos adversos graves fatales**, sin eventos en ninguno de los grupos y **no fatales**: OR 0,35 (IC 95% de 0,07 a 1,83). Los niños tratados con la terapia SMART tuvieron un mayor **crecimiento** que los tratados con dosis más altas de budesonida: DM 1cm (IC 95% de 0,29 a 1,71 cm).

**Calidad
baja**

**Calidad
baja**

**Calidad
moderada**

Los resultados sobre la eficacia de la terapia SMART en niños son considerados de baja calidad debido al pequeño tamaño de la subpoblación de niños, resultados imprecisos por pocos o ningún evento en alguno de los casos, datos incompletos y patrocinio de la industria. Se considera que son necesarios nuevos estudios que evalúen la efectividad de la terapia SMART en niños.

En relación con los resultados de la eficacia de la terapia SMART en adultos, la actualización del 2013 incluye nuevos datos sobre cinco ECA que producen un cambio en las conclusiones de la primera publicación (258). En total se incluyen 13 ECA (n=13 152 adultos).

En adultos con asma no controlado con GCI, el tratamiento SMART frente al mejor tratamiento habitual no mostró diferencias significativas en las **hospitalizaciones** OR 0,81 (IC95% de 0,45 a 1,44) (ocho estudios n=8841), aunque la incidencia de la misma fue muy baja en ambos grupos (entre 0,3-0,8% vs 0,6%). La probabilidad de sufrir **exacerbaciones que requieren tratamiento con GC oral** fue menor en el grupo de terapia SMART OR 0,83 (IC95% de 0,70 a 0,98) (8 estudios n=8841). En cambio, en relación a las exacerbaciones que requirieron intervención médica (en cuatro estudios con 5378 pacientes) no se han demostrado ventajas o diferencias significativas: HR 0,94 (IC95% de 0,85 a 1,04) (5 estudios n=7355). También se observó una disminución en la **utilización media de GCI** con la terapia SMART DM (IC95% 107 µg/día a 385 µg/día.) En resultados de **efectos adversos serios** no se encontraron diferencias significativas OR 1,20; (IC95% de 0,90 a 1,60) y los **efectos adversos fatales** fueron muy raros. Sin embargo, los **abandonos debido a los efectos adversos** fueron más frecuentes en el grupo con tratamiento SMART OR 2,85 (IC95% de 0,89 a 4,30).

**Calidad
baja**

**Calidad
moderada**

**Calidad
baja**

**Calidad
moderada**

Por otro lado, cuando se compara la terapia SMART con dosis mayores de mantenimiento de budesonida y terbutalina como tratamiento de alivio de síntomas, tres estudios que incluían a 4209 pacientes que, en general, tenían pocos riesgos de sesgo aunque incluían pacientes en los que se les suspendió el tratamiento con LABA durante el periodo pre-ensayo, los resultados no mostraron diferencias en las **hospitalizaciones**: OR 0,56; (IC95% de 0,28 a 1,09). Se observó una reducción significativa de **exacerbaciones que requieren GC orales**: OR 0,54; (IC95% de 0,45 a 0,64) En resultados de **efectos adversos serios** no se encontraron diferencias significativas OR 0,97 (IC95% de 0,73 a 1,29) y los efectos adversos fatales fueron muy raros. Los **abandonos debido a los efectos adversos** también fueron más frecuentes en el grupo con tratamiento SMART OR 0,57 (IC95% de 0,35 a 0,93).

**Calidad
alta y
moderada**

**Calidad
alta**

En resumen, los datos adicionales incluidos en la actualización de la RS (258) muestran que la terapia SMART en adultos asmáticos, en comparación con el mejor tratamiento habitual, reduce las exacerbaciones que requieren glucocorticoides orales (DR: del 7% en mejor tratamiento a un 6% (entre 5% y 7%) con SMART), aunque la reducción absoluta es menor que la encontrada cuando se compara grupo de glucocorticoides inhalados de mantenimiento (DR: del 18% con GCI de mantenimiento a un 12% (entre 9% y 12%) con SMART). La evidencia sobre su efecto en la disminución de hospitalizaciones es muy débil. En el grupo con tratamiento SMART comparado con el mejor tratamiento, hubo más abandonos por efectos adversos, aunque sin diferencias significativas en efectos adversos serios.

Cuando se consideran los resultados de estos estudios hay que tener en cuenta ciertas limitaciones observadas: en primer lugar, se trata de estudios dirigidos por la industria con cegamientos inadecuados (abiertos) que dificultan la interpretación de ciertos resultados y algunos muestran alto riesgo de sesgo de detección. En segundo lugar, en los estudios que se comparan regímenes fijos o flexibles (a demanda) de la terapia SMART no se han utilizado

sistemas electrónicos de seguimiento de la utilización del inhalador, por lo que no se dispone de datos sobre la adherencia a los tratamientos.

Por último, cabe mencionar que sigue existiendo controversia no aclarada aun, en relación a la seguridad de los LABA. Los riesgos observados con la monoterapia de LABA han servido para la aceptación generalizada de la recomendación de no utilización de dichos fármacos en monoterapia, ni en niños ni en adultos(237, 238). Por otro lado, aún no se ha aclarado la seguridad a largo plazo de la terapia combinada LABA/GCI. Una reciente revisión de revisiones con metaanálisis (259) de estudios realizados en niños con asma concluye que a pesar de sugerirse que la terapia de combinación es más segura que la monoterapia en niños, la seguridad en términos de mortalidad de la terapia de combinación con formoterol o salmeterol en niños sigue siendo incierta. Por lo que, se sugiere esperar a los resultados de nuevos estudios (240-242) en marcha para clarificar los riesgos de la terapia combinada en niños y adolescentes con asma.

Resumen de la evidencia

Calidad baja	La evidencia procedente del único estudio que incluía 224 niñas y niños asmáticos de entre cuatro a 11 años no controlados con GCI (budesonida 200-500 µg/día) mostró una disminución significativa, consistente en todas las edades, de exacerbaciones que necesitaban aumento de dosis de GCI y/o tratamientos adicionales en niños tratados con la terapia SMART frente a los tratados con dosis incrementadas de budesonida. Además, consumieron una media diaria menor de GCI u orales en el último año, aunque la proporción de GC orales consumidos es desconocida. No hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en relación a hospitalizaciones, efectos adversos graves fatales y no fatales. Los niños tratados con la terapia SMART mostraron un crecimiento de un centímetro de media mayor que los tratados con dosis más altas de budesonida (248)
---------------------	--

De la Evidencia a la recomendación

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

1. La calidad global de la evidencia es baja.

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

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

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

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

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

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

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

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

4. Costes y uso de recursos: los costes están en el límite en relación a los beneficios. Estudios económicos identificados muestran que los costes totales de utilización de budesonida y formoterol como terapia de mantenimiento y rescate fueron menores que con inhaladores separados que contienen budesonida y formoterol. La dosificaciones flexibles se asocian a costes de tratamiento inferiores, reduciendo costes directos e indirectos en comparación con dosificaciones fijas, tanto de la terapia SMART como en la terapia combinada (260, 261).

No se dispone de datos sobre coste-efectividad, no obstante, el tratamiento durante las crisis, per se supone un menor coste que el tratamiento diario, aunque podría aumentar intervenciones de rescate (GC orales y agonistas β_2) debidas a un mal control asmático.

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

Recomendaciones

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

8. Intervenciones educativas

Preguntas a responder:

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

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

Recientemente se ha publicado en la literatura una revisión de revisiones (*umbrella review*) que identifica las intervenciones en salud pública que pueden mejorar el manejo y control del asma (262). En esta revisión se incluyeron 42 revisiones sistemáticas que fueron clasificadas en las siguientes categorías: a) educación o automanejo en asma (19 revisiones), b) reducción de factores interiores desencadenantes (9 revisiones), c) intervenciones para mejorar la provisión de la asistencia sanitaria (9 revisiones) y d) otro tipo de intervenciones relacionadas con la salud pública y asma (5 revisiones).

Educación y automanejo

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

Cinco de las 19 revisiones analizan el papel de la educación para el automanejo del asma, aunque solo tres incluyen niños con asma. La primera revisión no encontraba beneficio con el automanejo (263), pero una revisión Cochrane posterior sí reporta beneficio en la función pulmonar, los síntomas, el absentismo escolar y las visitas a urgencias (264). La tercera y última revisión encuentra mejoras en el número de hospitalizaciones y visitas a urgencias (265).

También se identificaron dos revisiones, clasificadas en la categoría de intervenciones para mejorar la provisión de la asistencia sanitaria (266, 267), que también valoran la automonitorización y la educación sobre asma, señalando mejoras en los síntomas y absentismo escolar en niños (266) y en la función pulmonar en niños y adultos (267).

En general, las revisiones incluidas combinan estudios que representan un proceso continuo desde la educación general de asma a la automonitorización y al automanejo. Dos de estas revisiones tratan sobre la educación del asma tras visitar urgencias, encontrando una reducción en el número de hospitalizaciones y visitas posteriores a urgencias en niños (268) y una reducción del número de hospitalizaciones en adultos (269).

Se ha encontrado una única revisión que valora la eficacia de las intervenciones educativas que se limitan a dar información sobre el asma, sus causas y su tratamiento (270) que incluye 12 estudios. De éstos sólo dos indican una mejora en los síntomas y otro estudio señala un ahorro de costes y una disminución del número de visitas a urgencias.

Educación en los centros educativos

Puede que la consulta de atención primaria sea el lugar más adecuado y en el que recaer la mayor responsabilidad en la educación del niño asmático, pero no es el único. Se han encontrado revisiones que indican que las intervenciones educativas en los colegios y la utilización de los ordenadores en el proceso de la educación mejoran el conocimiento, la autoeficacia y los síntomas, aunque no los resultados clínicos (271, 272).

Los alumnos que presentan enfermedades crónicas, como el asma, pueden presentar síntomas durante el horario escolar y necesitar, por tanto, de asistencia adecuada. Puesto que en nuestro país la mayoría de centros educativos no dispone en plantilla de profesionales sanitarios, es lógico pensar que habrán de ser los profesores los encargados de asistir y atender al alumno enfermo. Estas decisiones pueden verse dificultadas por la falta de normativa o planes de actuación adecuados, por una escasa información sobre la enfermedad o por la falta de accesibilidad a los recursos necesarios. Por tanto, los centros escolares tienen que disponer de recursos materiales y organizativos, además de personal con formación adecuada, para satisfacer las necesidades específicas de los niños que presentan la enfermedad (18).

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

Planes de acción

En cuanto a la utilización de planes de acción escritos, se han encontrado siete revisiones, en tres de las cuales se compara la efectividad de utilizar un plan de acción escrito frente a

no utilizarlo. La primera revisión (273) señala algunos resultados positivos de los planes de acción escritos en niños, aunque se basa en un sólo estudio. Las otras dos (en adultos) (274, 275) identifican pocos estudios y no encuentran beneficios.

En cuanto al tipo de plan de acción utilizado, se han encontrado cinco revisiones (273-277) que comparan la utilización de planes de acción basados en síntomas frente a planes basados en pico flujo, encontrando resultados similares, aunque también se señala que los niños prefieren planes de acción basados en síntomas. Otra revisión (278) encontró que los planes que especifican cuándo y cómo se debe modificar el tratamiento se asocian con una mejora de la función pulmonar, la reducción de hospitalizaciones y visitas a urgencias y el aumento del número de días sin asma.

Para concluir, los autores (262) afirman que la evidencia más fuerte es a favor de la educación en el automanejo en niños (263-265). No obstante, la educación en el automanejo (SME) puede ser muy variable en cuanto a sus componentes (si bien la mayoría incluyen medidas preventivas de evitación de alérgenos y planes de acción para las crisis), los métodos (educación individual, grupal, juegos, etc.), el contexto de la intervención y el perfil del educador o la duración e intensidad de los programas educativos, entre otros.

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

En la Guía de Práctica Clínica sobre Asma de Osakidetza/Servicio Vasco de Salud de 2005 (21) se recomendaba ofrecer a los niños y adolescentes un programa educativo que incluya un plan de acción escrito, automonitorización y examen médico regular. También se señalaba que en niños podía ser preferible utilizar planes de acción basados en la medición de síntomas o síntomas y pico flujo, que constaran de dos a cuatro niveles y que incluyeran recomendaciones para el tratamiento de las exacerbaciones. También se incidía en que se debía priorizar a aquellos pacientes con mal control de asma, asma más grave o aquellos que han sufrido ingresos hospitalarios.

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

Lo que dicen las Guías de Práctica Clínica base

La guía SIGN (45) recomienda que se debería ofrecer una educación de automanejo enfocada a las necesidades individuales del paciente y que debería reforzarse con un plan de acción personalizado, puesto que en pacientes con asma severa se ha encontrado una reducción en el número de hospitalizaciones y visitas a urgencias (evidencia buena para pacientes de atención especializada con enfermedad moderada-severa y para los que han tenido exacerbaciones recientes). También se señala que los pacientes deberían recibir planes de acción personalizados por parte de los médicos que tienen experiencia en el manejo del asma.

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

La guía GEMA (46) recomienda que los pacientes con asma deben seguir un programa de educación formal, señalando las actividades que el médico debe realizar en cada visita médica.

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

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

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

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

Evidencia científica

Existe una revisión Cochrane (277) que indica que aunque no hay ensayos clínicos acerca del beneficio de proporcionar o no un plan de acción escrito a niños con asma, sí se han identificado cuatro ECA que comparan el efecto de los planes de acción escritos basados en síntomas frente a los planes escritos basados en la medición del pico flujo.

Se observa que los niños que siguen un plan de acción basado en síntomas realizan un menor **número de visitas a urgencias** que los que siguen un plan de acción basado en la medición del pico flujo, siendo el RR de 0,73 (IC95% de 0,55 a 0,99). **Calidad alta**

Para el resto de resultados, como por ejemplo, **el número de pacientes que requieren al menos un curso de glucocorticoides al año** o **el número de pacientes hospitalizados**, no se encontraron diferencias significativas entre grupos. **Calidad baja**

Resumen de la evidencia

Calidad baja	Los niños con planes de acción basados en síntomas realizan un menor número de visitas a urgencias que los niños con planes de acción basados en la medición de pico flujo, aunque para el resto de desenlaces no se han encontrado diferencias significativas (277).
---------------------	---

De la Evidencia a la recomendación

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

1. La calidad global de la evidencia es baja.

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

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

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

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

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

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

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

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

Recomendaciones

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

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

Evidencia científica

Aunque existe otra revisión más actual (279), se ha seleccionado la revisión de Coffman et al. 2009 (272), y de los resultados que ofrece esta revisión, sólo se han incluido los datos obtenidos en los ensayos clínicos.

Nueve de los 13 ensayos incluidos en la revisión describen la gravedad del asma de los niños intervenidos, situándose el porcentaje de pacientes con asma moderado-severo entre el 9 y el 62%. Además, existe variabilidad entre los ECA en cuanto a quién va dirigida la intervención, ya que en muchos casos ésta no sólo va dirigida a los niños, sino también a padres y a educadores, entre otros.

La revisión concluye que los programas educativos que se desarrollan en el contexto escolar aumentan el **conocimiento**, la **auto-eficacia** y el **auto-manejo del niño con asma** (ver figura 1).

**Calidad
baja**

Figura 1. **Nº de estudios con resultados que favorecen la educación basada en los centros educativos**

Number of Studies With Findings Favoring School-Based Asthma Education, According to Research Design

Outcome	All Studies	RCTs and Cluster RCTs	Observational Studies With Comparison Groups
Knowledge of asthma	7 of 10	4 of 5	3 of 5
Self-efficacy	6 of 8	5 of 6	1 of 2
Self-management behaviors	7 of 8	6 of 6	1 of 2
Quality of life	4 of 8	4 of 6	0 of 2
Days with symptoms	5 of 11	3 of 8	2 of 3
Nights with symptoms	2 of 4	1 of 3	1 of 1
School absences	5 of 17	5 of 13	0 of 4

Findings that favored school-based asthma education were defined as those that found that participating in a school-based asthma education program was associated with a statistically significant ($P < .05$) improvement in the outcome.

Sin embargo, los resultados en salud son menos consistentes. Así, aunque cuatro de los seis estudios señalan que la **calidad de vida** de los niños mejora tras la intervención, los resultados en relación al **número de días y noches sin síntomas** y el **absentismo escolar** no son tan claros.

**Calidad
muy baja**

En esta revisión se concluye que las intervenciones basadas en los centros educativos mejoran el conocimiento, la autoeficacia y el automanejo de los niños con asma, pero que ellas solas pueden ser insuficientes para mejorar la salud de los niños, por lo que la educación del asma debería estar integrada en un enfoque más global de la asistencia sanitaria.

En la búsqueda de estudios individuales posteriores a la revisión se han encontrado cuatro ensayos clínicos sobre la realización de intervenciones en centros educativos (280-283). Los resultados de estos ensayos no han sido incluidos en la tabla GRADE, porque van en la misma dirección que lo descrito en la revisión.

Resumen de la evidencia

Calidad baja	Las intervenciones en los centros educativos mejoran el conocimiento y habilidades de los niños con asma. Sin embargo, los resultados en salud no son concluyentes (272).
---------------------	---

De la Evidencia a la recomendación

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

1. La calidad global de la evidencia es baja.

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

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

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

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

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

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

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

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

Recomendaciones

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

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

Evidencia científica

No existe una revisión sistemática que aborde esta pregunta, aunque sí se han identificado tres ECA (dos de ellos de tipo *cluster*) que valoran la eficacia de la tutoría entre iguales para mejorar el control o la calidad de vida de los adolescentes con asma (284-286).

Dos de los tres estudios (284, 285) se basan en el *Triple A program*, programa de educación por iguales dirigido a adolescentes con asma (287), y que consta de tres fases. En la primera fase se imparten tres workshops de 90 minutos a adolescentes voluntarios de 11 años de edad (asmáticos o no) para ser *peer leaders*; a continuación, los *peer leaders* imparten por pares tres sesiones sobre asma de 45 minutos a los niños de 10 años de su centro educativo, mediante discusiones de grupo, vídeos y juegos; y por último, los niños de 10 años hacen pequeñas representaciones (de tres a cinco minutos) a los niños de siete años, al personal del centro educativo y a los padres en un evento que se organiza para tal fin.

Shah et al. (284) implementaron el *Triple A program* en seis centros educativos y recogieron los datos sobre asma de los niños que habían tenido sibilancias de forma reciente. El segundo estudio (285) utiliza una adaptación de este programa e incluye a niños de ocho a 10 años de edad. En este caso, selecciona de forma aleatoria cuatro centros educativos (dos femeninos y dos masculinos), se reportan los resultados de forma conjunta para todos los niños y se concluye que la educación por iguales puede ser una estrategia útil para la promoción de la salud en los colegios de Jordania (285).

Como desventaja, cabe destacar que en el *Triple A program* el grupo control no recibe ninguna intervención, por lo que no se puede saber con certeza si los efectos positivos del programa se deben a la información recibida o al formato en la que ésta se presenta y no a que la intervención la impartieran adolescentes.

Recientemente se ha publicado el primer estudio que realiza una intervención educativa con *peer leaders* para adolescentes de 13 a 17 años de edad fuera del ámbito escolar. En este caso, el grupo control recibe la misma información y en el mismo formato, aunque la única diferencia entre los grupos está en que en el grupo control la intervención la proporcionan personas adultas (profesionales de la salud) (286). En cuanto a las limitaciones del estudio, los autores indican que aunque en ambos grupos la intervención se realiza en un día de campamento, en el grupo con *peer leaders* se trata de mantener un contacto mensual. Además, debido al muestreo condicional utilizado para la selección de los participantes, los autores encuentran diferencias en las actitudes y el estatus económico de los adolescentes que parti-

cipan y no participan en el estudio, diferencias que pueden afectar a la validez de los resultados.

En cuanto a la **calidad de vida**, los tres estudios encuentran diferencias significativas a favor de la tutoría entre iguales. Shah et al. 2001 encontraron que tras ajustar por edad y sexo, la puntuación media del PAQLQ mejoraba de forma significativa en los adolescentes con tutoría entre iguales, siendo el porcentaje de niños con una diferencia clínicamente importante un 12,5% mayor (IC95% de 2,8 a 22,1). En el estudio de Al-Sheyab et al. 2012, la diferencia en la puntuación media fue de 1,35 (IC95% de 1,04 a 1,076) a favor del grupo de la intervención, y en Rhee et al. 2012 se observa una mejora significativa en ambos grupos, aunque ésta es mayor para el grupo de intervención, tanto seis (DM de 11,38; IC95% de 0,96 a 21,79) como nueve meses después de la intervención (DM de 12,97; IC95% de 3,46 a 22,48). **Calidad baja**

El **absentismo escolar** disminuye de forma significativa en los niños de 10 años con tutoría entre iguales (de ocho a cinco días) frente a los niños del grupo control (de 5,5 a 4 días) (284). **Calidad baja**

Los **ataques de asma** en el centro educativo aumentan en los niños de 10 años del grupo control (27) (del 21,2% de los niños al 34,8% al final del estudio) y no así en el grupo intervención (del 24,2% de los niños al 25,8% al final del estudio). En lo que respecta a la **función pulmonar**, no se encontraron diferencias significativas (284, 286). **Calidad baja**

En relación a la **autoeficacia para no fumar**, se encuentra una DM de 4,63 (IC95% de 2,93 a 6,35) puntos para los adolescentes con tutoría entre iguales sobre una puntuación total de 16 (28); y la DM para la puntuación obtenida por el cuestionario sobre el **automanejo del asma** es de 1,6 (IC95% de 1,15 a 2,19) sobre una puntuación máxima de 12 (285). **Calidad baja**

Rhee et al. recogieron cuestionarios anónimos de los adolescentes que participaron en el estudio y observaron que aquellos que recibieron tutoría entre iguales indicaban haber tenido una experiencia más positiva (288). **Calidad baja**

En cuanto a las **visitas a urgencias**, se observa una reducción del número en el grupo que recibe tutoría entre iguales frente al grupo control (289). **Calidad baja**

Resumen de la evidencia

Calidad baja	La educación por iguales mejora la calidad de vida de los adolescentes y puede producir un menor absentismo escolar y visitas a urgencias (284-286).
---------------------	--

De la Evidencia a la recomendación

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

1. La calidad global de la evidencia es baja.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Recomendaciones

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

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

Evidencia científica

La revisión Cochrane que responde a esta pregunta (268) incluye 38 ECA que difieren, entre otros aspectos, en el lugar en el que se realiza la intervención. Así, siete de los ECA realizan la intervención en el hospital, cuatro la realizan en centros denominados *community education centres*, 10 lo hacen en el hogar, uno en el colegio, seis ECAs en un *outpatient clinic* y ocho combinan el hospital o la clínica y el hogar.

La duración de la intervención también varía entre estudios, situándose entre los 20 minutos y los 12 meses. La elección de cuándo hacer la intervención y de cuándo valorar los resultados (a corto, medio o largo plazo) eran otras fuentes de variación entre los estudios; sin embargo, ninguna de ellas explica la heterogeneidad estadística de los resultados.

La revisión concluye que la educación sobre asma en niños y cuidadores que se presentan en urgencias por una exacerbación puede disminuir el riesgo de **futuras visitas a urgencias**, (RR de 0,73 (IC95% de 0,65 a 0,81)) y de **hospitalizaciones**, RR de 0,79 (IC95% de 0,69 a 0,92), y que no hay diferencias en el **abandono** del estudio entre grupos, RR de 0,95 (IC95% de 0,83 a 1,09).

Calidad moderada

En cuanto al resto de desenlaces (**calidad de vida, síntomas, uso de medicación de rescate y función pulmonar**) hay muy pocos datos y los autores indican que no hubo diferencias significativas entre grupos. Además, tampoco está claro el tipo, la duración y la intensidad que tienen que tener los programas educativos para reducir de forma eficaz la utilización de los servicios de urgencias.

Calidad muy baja

En la búsqueda de estudios originales recientes se han identificado cinco ECA relacionados con esta pregunta (290-294). Sin embargo, no se han incluido en la tabla GRADE porque los resultados van en la misma dirección que lo anteriormente descrito.

Resumen de la evidencia

Calidad moderada	Las intervenciones educativas en los niños con alto riesgo de visita a urgencias disminuyen el uso de recursos, los costes en salud y mejoran la calidad de vida del niño (268).
-------------------------	--

De la Evidencia a la recomendación

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

1. La calidad global de la evidencia es moderada.

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

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

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

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

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

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

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

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

Recomendaciones

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

9. Difusión e implementación

9.1. Estrategia de difusión e implementación

El plan para implantar la guía sobre asma infantil incluye las siguientes intervenciones:

1. Presentación de la guía a las distintas sociedades científicas y a los medios de comunicación.
2. Presentación de la guía a las direcciones y subdirecciones de Atención Primaria y Atención Especializada de los diferentes Servicios de Salud.
3. Distribución dirigida a los colectivos profesionales implicados para facilitar la diseminación.
4. Difusión de la guía en formato electrónico en las páginas web GuíaSalud y de Os-teba (Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco).
5. Publicación de la guía en revistas científicas.
6. Traducción de la guía al inglés

9.2. Implicaciones para la práctica clínica

Tratamiento con glucocorticoides inhalados

Es muy importante que los profesionales sanitarios incidan en enseñar cómo utilizar los inhaladores con cámara, la importancia de la técnica y de su cumplimiento tanto a los niños como a los padres, y que se aseguren de que éstos lo hacen correctamente.

En relación a la elección del GCI más adecuado en el tratamiento de niños con asma, hay que tener en cuenta que ciclesonida y mometasona son fármacos no indicados en niños menores de 12 años.

Terapia combinada SMART

La terapia SMART no está autorizada en menores de seis años. Sin embargo, los estudios identificados incluyen niños hasta los 11 años de edad, de ahí la recomendación.

Intervenciones educativas

Se necesitan crear canales ágiles de comunicación entre los diferentes niveles asistenciales para facilitar el traspaso de información del estado de salud del niño asmático, y también entre sanitarios y centros educativos.

Se debe favorecer y fomentar la transmisión de la información de los padres a los profesores y viceversa, aportando informes médicos con planes de acción individualizados, e integrando en programas educativos al paciente/familia, el centro educativo y el ámbito sanitario.

En los colegios se deberían realizar talleres para la formación del profesorado en el manejo del asma.

Se debería proporcionar información escrita a los niños con asma y sus cuidadores como apoyo a la intervención educativa en los servicios de urgencias.

9.3. Posibles indicadores de implementación de la guía

Para esta GPC se proponen una serie de indicadores que sería deseable que pudieran medirse a través de los sistemas de información presentes en atención primaria o especializada, con la finalidad de evaluar el posible impacto de la implantación de la guía.

El propósito de los autores de esta guía no ha sido diseñar una evaluación exhaustiva y detallada que implique la utilización de todas las medidas propuestas. Con el listado de indicadores que a continuación se describen, se pretende proporcionar una herramienta a profesionales y gestores interesados, que pueda ser útil en el diseño específico de la evaluación de la atención de niños con asma.

Los indicadores que se proponen son los siguientes:

Tratamiento farmacológico de elección: Tratamiento con glucocorticoides inhalados
Fórmula:
ID = $a \times 100 / b$, en donde: a) Número de pacientes asmáticos con prescripción de GCI. b) Número total de pacientes asmáticos con prescripción de GCI y pacientes asmáticos sin tratamiento.
Definición/aclaraciones/ referencia:
Si el número de niños no tratados disminuye y no aumenta el número de niños tratados con GCI, se podrá pensar que estará aumentando el número de niños tratados con montelukast.
Desagregación:
Por edad y sexo.
Fuente de información:
Sistema de información de Atención Primaria (Historia clínica) y Registro de Farmacia, datos de dispensación.
Periodicidad:
Anual

RECOMENDACIONES RELACIONADA
En escolares con asma leve persistente se recomienda la utilización de los glucocorticoides inhalados como tratamiento de mantenimiento frente a montelukast. (Fuerte a favor de GCI)
Referencias: (295, 296)

Intervenciones educativas: Plan de Acción
Fórmula:
ID = $a \times 100 / b$, en donde: a) Número de niños de niños con asma que han recibido un Plan de acción en el último año. b) Número total de niños asmáticos.
Definición/aclaraciones/ referencia:
Porcentaje de niños asmáticos que han recibido un plan de acción
Desagregación:
Por edad y sexo.
Fuente de información:
Sistema de información de Atención Primaria y/o Atención Especializada (Historia clínica)
Periodicidad:
Anual
RECOMENDACIONES RELACIONADA
En niños y adolescentes se recomienda utilizar los planes de acción escritos basados en síntomas a los basados en la variación del pico flujo. (Fuerte a favor)
Referencia: (295-297)

Comprobación correcta de la utilización de los sistemas de inhalación
Fórmula:
ID = $a \times 100 / b$, en donde: a) Número de niños a los que se comprueba la correcta utilización de los sistemas de inhalación b) Número total de niños con diagnóstico de asma con tratamiento básico prescrito.
Definición/aclaraciones/ referencia:
Este indicador pretende medir si los profesionales sanitarios enseñan a los niños cómo utilizar los inhaladores para el tratamiento de su enfermedad.
Desagregación:
Por edad y sexo.
Fuente de información:
Sistema de información de Atención Primaria y especializada (Historia clínica).

Periodicidad:
Anual
RECOMENDACIÓN RELACIONADA
Se recomienda realizar intervenciones educativas en aquellos niños con asma y con alto riesgo (ingresos o visitas a urgencias). Esta intervención educativa se podría realizar antes del alta médica en el hospital, así como en la visita a urgencias o en la consulta de atención primaria o especializada (fuerte a favor). Con este indicador se mide una de las acciones de una intervención educativa completa.

10. Líneas de investigación futura

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

Prevención primaria y secundaria

- Se necesitan más estudios de cohortes prospectivos que estudien la asociación entre la exposición al paracetamol en el embarazo y en el primer año y el riesgo de tener asma en el niño, en los que se tengan en cuenta: a) la historia de atopía materna-paterna; b) tipo de infecciones/otros por los que se toma paracetamol y c) relación dosis respuesta (medición más fiable de la exposición).
- Se necesitan estudios que investiguen el uso de paracetamol frente a ibuprofeno en preescolares y su relación con el riesgo de desarrollar asma en edad escolar.
- Se necesitan estudios que evalúen la efectividad a largo plazo de la vacunación antigripal en niños asmáticos, así como estudios sobre la indicación de la vacuna antigripal en niños con asma por edades.

Predicción de asma en edad escolar

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

Diagnóstico y monitorización del tratamiento

- Se requiere la realización de estudios en niños para poder establecer los puntos de corte del nivel de la FeNO que apoyen el diagnóstico de asma en esta población.
- Se necesitan estudios bien diseñados que valoren monitorizar el tratamiento con GCI de los niños con asma mediante la medición de la FeNO.

Tratamiento farmacológico

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

Intervenciones educativas

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

Anexos

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

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

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

Tablas elaboradas con información de:

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

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

Cartucho presurizado (MDI)		Polvo seco (DPI)		Solución para nebulización	
CORTICOIDES					
Budesonida	<ul style="list-style-type: none"> Budesonida Aldo-Unión® Budesonida Pulmictan infantil® Budesonida Pulmictan® Olfex bucal infantil® Olfex bucal® Ribujet® 	(50 µg/puls. 200 dosis) (200 µg/puls. 200 dosis) (50 µg/puls. 200 dosis) (200 µg/puls. 100 dosis) (50 µg/puls. 200 dosis) (200 µg/puls. 200 dosis) (200 µg/puls. 200 dosis)	Turbuhaler <ul style="list-style-type: none"> Pulmicort Turbuhaler® Novolizer <ul style="list-style-type: none"> Novopulm Novolizer® Easyhaler <ul style="list-style-type: none"> Budesonida easyhaler® 	(100µg/inh. 200 dosis) (200µg/inh. 100 dosis) (400µg/inh. 100 dosis) (200 µg/inh. 200 dosis) (400 µg/inh. 100 dosis) (100 µg/inh. 200 dosis) (200 µg/inh. 200 dosis) (400 µg/inh. 100 dosis)	<ul style="list-style-type: none"> Pulmicort® susp. para inh. por nebulizador Budesonida Aldo-Unión® susp. para inh. por nebulizador Ambos en ampollas monodosis de 2 ml (0,25 mg/ml y 0,5 mg/ml)
Fluticasona	<ul style="list-style-type: none"> Flixotide® Inalacor® Flusonal® Trialona® 	Todos disponibles con: (50 y 250 µg/puls. 120 dosis)	Accuhaler <ul style="list-style-type: none"> Flixotide Accuhaler® Inalacor Accuhaler® Flusonal Accuhaler® Trialona Accuhaler® 	Todos disponibles con: (100 y 500 µg/alveolo 60 alveolos o dosis)	
Beclometasona	<ul style="list-style-type: none"> Beclo-asma® Becloforte® Becotide® 	(50 µg/puls. 200 dosis) (250 µg/puls. 200 dosis) (250 µg/puls. 180 dosis) (50 µg/puls. 200 dosis)			
Mometasona			Twisthaler <ul style="list-style-type: none"> Asmanex® 	(200 µg/inh. 60 dosis) (400 µg/inh. 60 dosis)	
ASOCIACIONES DE CORTICOIDES CON β2 AGONISTAS					
Budesonida/ Formoterol			Turbuhaler <ul style="list-style-type: none"> Symbicort Turbuhaler® Rilast Turbuhaler® 	Ambos disponibles con: (80/4,5 µg/inh. 120 dosis) (160/4,5 µg/inh. 120 dosis) (320/9 µg/inh. 60 dosis)	

Cartucho presurizado (MDI)			Polvo seco (DPI)		Solución para nebulización
Fluticasona/ Salmeterol	<ul style="list-style-type: none"> Anasma® Inaladuo® Seretide® Plusvent® Brisair® 	Todos disponibles con: (50/25 µg/puls. 120 dosis) (125/25 µg/puls. 120 dosis) (250/25 µg/puls. 120 dosis)	Accuhaler <ul style="list-style-type: none"> Anasma Accuhaler® Inaladuo Accuhaler® Seretide Accuhaler® Plusvent Accuhaler® Brisair Accuhaler® 	Todos disponibles con: (100/50 µg 60 alveolos) (250/50 µg 60 alveolos) (500/50 µg 60 alveolos)	
Beclometasona/ Formoterol	<ul style="list-style-type: none"> Formodual® Foster® 	Ambos disponibles con (100/6 µg/puls 120 dosis)			
Beclometasona/ Sabutamol	<ul style="list-style-type: none"> Butosol® 	(50/100 µg/puls 200 dosis)			

Cartucho presurizado (MDI)			Polvo seco (DPI)		Solución para nebulización	
β2 AGONISTAS DE ACCIÓN CORTA						
Salbutamol	<ul style="list-style-type: none"> Ventolin® Salbutamol Aldo-Unión EFG® Salbutamol-Sandoz EFG® Ventoaldo® 	Todos disponibles con: (100 µg/puls. 200 dosis)	Novolizer <ul style="list-style-type: none"> Ventilastin Novolizer® 	(100 µg/inh. 200 dosis) En suspensión temporal	<ul style="list-style-type: none"> Ventolin® solución para respirador Buto Air® solución para nebulización Salbuair 2,5 mg sol para inhalación por nebulizador® Salbuair 5 mg sol para inhalación por nebulizador® 	Ambas presentaciones de: (5 mg/ml) (60 ampollas unidosis de 2,5 ml) (1 mg/ml) (60 ampollas unidosis de 2,5 ml) (2 mg/ml)
Terbutalina			Turbuhaler <ul style="list-style-type: none"> Terbasmin Turbuhaler® 	(500 µg/inh. 200 dosis)		

Cartucho presurizado (MDI)		Polvo seco (DPI)	Solución para nebulización	
ANTICOLINÉRGICOS				
Bromuro de Ipratropio	<ul style="list-style-type: none"> • Atrovent® (20 µg/puls. 200 dosis) 		<ul style="list-style-type: none"> • Atrovent monodosis® sol. para inh. nebulización • Bromuro de Ipratropio Aldo-Unión® sol. para inh. nebulización • Bromuro de Ipratropio Teva® sol. para inh. Nebulización • Bromuro de Ipratropio G.E.S.® sol. para inh. nebulización 	(250 y 500 µg/2 ml) (250 µg/ml, monodosis, 1 y 2 ml) (500 µg/2 ml) (monodosis 500 µg/2 ml)
β2 AGONISTAS DE ACCIÓN LARGA				
En niños NUNCA deben utilizarse solos , SIEMPRE asociados a corticoides inhalados.				

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

Tablas elaboradas con información de:

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

Anexo 2. Declaración de conflictos de interés

Cristina Ortega Casanueva declara haber recibido financiación por parte de ALK ABELLO para asistir al Congreso de la AEP de junio de 2014 en Madrid y por parte de PROBELTE para acudir al 38 Congreso de la SEICAP en Madrid en mayo de 2014. También ha recibido financiación por parte de una consulta para una compañía farmacéutica por el asesoramiento científico en el análisis de los posibles efectos secundarios en tratamiento con anticuerpos monoclonales en mayo de 2013.

Eduardo González Pérez Yarza declara haber recibido financiación en 2011 por Nestlé para acudir al Congreso Anual de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica, y haber recibido financiación por la Sociedad Española de Neonatología en 2011 por participar en los Estudios SAREPREM Y SPRING. También declara haber recibido una donación de material para su unidad para la exploración funcional pulmonar por la empresa Abbott Internacional en 2012 y ayuda económica para financiar la Guía de Práctica clínica sobre Trastornos respiratorios relacionados con el sueño por la UPV/EHU mediante un FIS en 2012 y 2013.

Jaime Lozano declara haber recibido financiación por parte de Novartis en 2011 y 2013 y de Allergopharma en 2012 y Hal Allergy en 2012 para la inscripción, alojamiento y desplazamiento o a los distintos congresos internacionales y haber recibido honorarios como ponente sobre Asma y rinitis y sobre Monitorización no invasiva de la inflamación mediante el análisis del condensado del aire exhalado por Novartis en 2013 y 2014 y por Stallergenes entre los años 2011 y 2014, por GSK en 2014 y por MSD en 2012. También declara haber recibido financiación por participar en el Ensayo clínico doble ciego sobre el uso de tiotropio en asma en adolescentes y seguimiento de exprematuros que han recibido palivizumab.

Javier Elorz Lambarri declara haber recibido ayudas para asistencia a Congresos y como ponente por parte de MSD, GSK, AldoUnion, Almirall, Sanofi Pasteur y FAES.

Javier Korta Murua declara haber recibido financiación por parte de Vifor Pharma Novartis para acudir a las Reuniones de Neumología Pediátrica de los años 2011, 2012 y 2013, haber recibido honorarios como ponente en los Cursos de Verano de la UPV/EHU en 2013 y haber recibido ayuda económica para la financiación de una investigación sobre Función pulmonar por Vifor Pharma en 2014.

María Victoria Palomares del Moral declara haber recibido financiación por parte de Cheisi para acudir al Congreso de SEPAR de Bilbao el 6 de junio y al Congreso de ERS de Munich el 6 de septiembre, ambos en 2014.

Maria Teresa Callén Blecua declara haber recibido honorarios por el laboratorio MSD por moderar una mesa redonda sobre Sibilancias en el preescolar el 15 de octubre de 2008 y otra mesa sobre Asma Leve el 10 de septiembre de 2009. También declara haber recibido financiación por parte de Nestlé para acudir al congreso nacional de la AEP en el 2014.

Marian Villar Álvarez declara haber recibido financiación por parte de los laboratorios GSK, MSD y Astra Zeneca para acudir a las Reuniones de la Sociedad Española de Neumología Infantil en mayo de 2009, 2010 y 2011, así como para asistir a las Jornadas sobre Neumología Pediátrica en el Hospital 12 de Octubre el 22 de abril de 2010, a los Cursos

sobre Avances en Neumología Pediátrica en Barcelona y Sevilla en enero y octubre de 2010, al Curso Teórico Práctico de Broncoscopia en Málaga en febrero de 2010 y al Curso de asma en la infancia en Madrid en noviembre de 2008. También declara haber recibido honorarios como ponente por MSD en los Encuentros en Asma celebrados en noviembre de 2010 y junio de 2011.

Manolo Praena declara haber recibido financiación para realizar el VII Curso de Educadores en Asma en Sevilla por parte de los laboratorios GSK, ALK y Ordesa el 11 de marzo de 2010.

Miguel Angel Lizarraga Azparren declara haber recibido honorarios como ponente de Wyet en una Conferencia sobre vacunación anti neumococo y de Glaxo por la presentación de un libro sobre otitis media, ambos en junio de 2009.

Arritxu Etxeberria Agirre, Elena Galardi Andonegui, Ane Aldasoro Ruiz, José Ignacio Empanza, Mikel Santiago Buruchaga, Isabel Mora Gandarillas, Carlos Vazquez Cordero, Isabel Inés Urrutia Landa, Itziar Etxeandia Ikobaltzeta, Nora Ibarгойen Roteta y Rosana Fuentes Gutiérrez declaran no tener conflictos de interés.

Anexo 3. Abreviaturas

AGREE: *Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation*

AEM: Agencia Española del Medicamento

AL: Antileucotrienos

AETSA: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

AMSTAR: *Assessment of Multiple Systematic Reviews*

AP: Atención Primaria

ATS: *American Thoracic Society*

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

BDP: dipropionato de beclometasona

BUD: Budesonida

CAMP: *Childhood Asthma Management Program*

CAV-AEP: Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría

CRD: *Centre for Reviews and Disseminations*

DEM: Diferencia estandarizada de medias

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

DR: Diferencia de Riesgos

DT: Desviación Típica

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

EFW: Sibilancias frecuentes precoces

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

EPR-3: *Expert Panel Report 3*

EtR: *from Evidence to Recommendation*

ETS: Evaluación de Tecnologías Sanitarias

FeNO: Fracción exhalada de óxido nítrico

FEF₂₅₋₇₅: Flujo espiratorio forzado entre el 25% y el 75% de la capacidad vital forzada

FEV₁: Capacidad forzada que se espira en el primer segundo

FEV₁/FVC (FEV₁%): Capacidad vital forzada que se espira en el primer segundo entre la capacidad vital forzada

FDA: *Food and Drug Administration*

FN: Falsos Negativos

FP: Falsos Positivos

FP: Fluticasona propionato

GC: Glucocorticoides

GCI: Glucocorticoides inhalados

GEMA: Guía Española para el Manejo del Asma

GEG: Grupo Elaborador de la Guía

GIN: *Guideline International Network*

GINA: Iniciativa Global para el Asma

GPC: Guía de Práctica Clínica

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

HFA-BDP: dipropionato de beclometasona impulsado por hidrofluoroalcano

IC95%: Intervalo de Confianza al 95%

IgE: Inmunoglobulina E

IgG: Inmunoglobulina G

IPA: Índice Predictivo de Asma

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

MHCPRA: Agencia Reguladora de Medicamentos de Gran Bretaña

MF: Mometasona

MDI: Inhaladores de dosis medida

NAEPP: *National Asthma Education and Prevention Program*

NGC: *National Guideline Clearinghouse*

NICE *National Institute for Clinical Excellence*

NOS: *Newcastle-Ottawa Scale*

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

OR: *Odds Ratio* o Razón de Oportunidades

OSA: Ocultación de la Secuencia de Aleatorización

OVR: Obstrucción Vías Respiratorias

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

PC₂₀: concentración de estímulo en el aerosol inhalado que produce una caída en el FEV1 del 20%.

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

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

PICO: Paciente/ Intervención/Comparación/Resultados

ppb: partes por billón

PRICK: Test cutáneo de alergia

QUADAS: *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*

RAST: *Radio Allergo Sorbent Test*

RR: Riesgo Relativo, Razón de riesgo

RS: Revisión Sistemática

RSS: Really Simple Syndication

SABA: *Short-Acting Beta Agonists*

SIGN: *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*

SiT: *Single inhaler Therapy*

SMART: *Single maintenance and reliever therapy*

SME: Educación en el Automanejo

SNS: Sistema Nacional de Salud

SPT: *Skin Prick Test*

Th2: Linfocitos *T helper 2*

URI: Infecciones virales del tracto respiratorio superior

VPN: Valor Predictivo Negativo

VPP: Valor Predictivo Positivo

WAAP: *Written Asthma Action Plan*

Bibliografía

1. Carvajal-Urueña I, García-Marcos L, Busquets-Monge R, Morales Suárez-Varela M, García de Andoin N, Batlles-Garrido J, et al. Variaciones geográficas en la prevalencia de síntomas de asma en los niños y adolescentes españoles. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) fase III España. Arch Bronconeumol. 2005 Dec;41(12):659-66.
2. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA).2012.
3. Warner JO, Naspitz CK. Third International Pediatric Consensus statement on the management of childhood asthma. International Pediatric Asthma Consensus Group. Pediatric pulmonology. 1998;25(1):1-17.
4. Grupo Español del Estudio Europeo del Asma. Estudio Europeo del asma. Prevalencia de hiperreactividad bronquial y asma en adultos jóvenes de cinco áreas españolas. Med Clin (Barc). 1996;106(20):761-7.
5. Aguinaga OI, Arnedo PA, Bellido J, Guillén G, Suárez Varela MM, Childhood). GEDEII-SoAaAi. Prevalencia de síntomas relacionados con el asma en niños de 13-14 años de 9 poblaciones españolas. Med Clin (Barc). 1999;112(5):171-5.
6. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Thorax. 2007;62(9):758-66.
7. Committee. IS. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). EurRespir J. 1998;12(2):315-35.
8. Meana A, Moreno M, Muruzábal C, Tamargo I, Fernández-Tejada E. Asma infantil en una zona de salud: población afecta y características de la misma. Aten Primaria. 1993;12:36-40.
9. Grupo Regional de Trabajo sobre Asma Infantil en Atención Primaria de Asturias. Prevalencia de asma diagnosticado en la población infantil en Asturias. An Esp Pediatr. 1999;51:479-84.
10. Pellegrini-Belinchon J, Miguel-Miguel G, De Dios-Martin B, Vicente-Galindo E, Lorente-Toledano F, García-Marcos L. Study of wheezing and its risk factors in the first year of life in the Province of Salamanca, Spain. The EISL Study. Allergol Immunopathol (Madr). 2012 40(3):164-71.
11. García-Marcos Álvarez L, Sánchez-Solís de Querol M, Bosch Giménez V. Epidemiología e historia natural de las sibilancias en el lactante. In: Villa-Asensi JR, editor. Sibilancias en el lactante In: Luzán 5 SAdE, editor. Sibilancias en el lactante 2009. p. 11-26.
12. Loddenkemper R, Gibson GJ, Sibille Y. The burden of lung disease in Europe: why a European White Book on lung disease? Eur Respir J. 2003;22(6):869-69.
13. Martínez-Moragón E, Serra-Batlles J, De Diego A, Palop M, Casan P, Rubio-Terrés C, et al. Coste económico del paciente asmático en España. Arch Bronconeumol. 2009 45(10):481-6.
14. Blasco Bravo AJ, Pérez-Yarza EG, de Mercado PL, Perales AB, Díaz Vazquez CA, Moreno Galdo A. Coste del asma en pediatría en España: un modelo de evaluación de costes basado en la prevalencia. In Anales de Pediatría An Pediatr (Barc). 2011;74(3):145-53.

15. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(8):836-44.
16. Dell SD, Foty R, Becker A, Franssen E, Chapman KR. Parent-reported symptoms may not be adequate to define asthma control in children. *Pediatr Pulmonol.* 2007;42(12):1117-24.
17. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J.* 2000;16(5):802-7.
18. Korta Murua J, López-Silvarrey Varela A. Asma, educadores y escuela. 2011;74(3):141-4.
19. Korta- Murua JJ. Asma en los centros escolares e impacto de una intervención educativa en los profesores [tesis doctoral]. 2011.
20. Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2007. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS N° 2006/0I.
21. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Asma. Guía de Práctica Clínica sobre Asma. 2005. Disponible en: http://www9.euskadi.net/sanidad/osteba/datos/gpc_05-1.pdf.
22. Etxeberría A, Rotache R, Lekue L, Callén B, Merino M, Villar Mea. Descripción de la metodología de elaboración-adaptación-actualización empleada en la guía de práctica clínica sobre asma de la CAPV. 2005. Informe n°. Osteba D-05-03.
23. Grupo de trabajo sobre actualización de GPC. Actualización de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS N° 2007/02-01.
24. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ.* 2010;182(18):E839-42.
25. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2007;7:10.
26. Wells GA, Shea B, O'connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2000.
27. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med.* 2011;155(8):529-36. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2288/3/25/table/T1>.
28. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):383-94.
29. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):395-400.
30. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):401-6.

31. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):407-15.
32. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(12):1277-82.
33. Guyatt G, Oxman AD, Sultan S, Brozek J, Glasziou P, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(2):151-7.
34. Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, Helfand M, Vist G, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables-binary outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(2):158-72.
35. Thornton J, Alderson P, Tan T, Turner C, Latchem S, Shaw E, et al. Introducing GRADE across the NICE clinical guideline program. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(2):124-31.
36. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(7):719-25.
37. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(12):1283-93.
38. Andrews JC, Schunemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation--determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(7):726-35.
39. Guyatt GH, Oxman AD, Schunemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the *Journal of Clinical Epidemiology*. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):380-2.
40. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(12):1303-10.
41. Guyatt GH, Thorlund K, Oxman AD, Walter SD, Patrick D, Furukawa TA, et al. GRADE guidelines: 13. Preparing summary of findings tables and evidence profiles--continuous outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(2):173-83.
42. Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, Vale L, Oxman AD, Lord J, et al. GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(2):140-50.
43. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(12):1294-302.
44. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(12):1311-6.
45. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. 2011.
46. GEMA 2009. Guía española para el manejo del asma. 2009.
47. Etminan M, Sadatsafavi M, Jafari S, Doyle-Waters M, Aminzadeh K, Fitzgerald JM. Acetaminophen use and the risk of asthma in children and adults: a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 1362009. p. 1316-23.

48. Eyers S, Weatherall M, Jefferies S, Beasley R. Paracetamol in pregnancy and the risk of wheezing in offspring: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(4):482-9.
49. Shaheen SO, Newson RB, Henderson AJ, Headley JE, Stratton FD, Jones RW, et al. Prenatal paracetamol exposure and risk of asthma and elevated immunoglobulin E in childhood. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(1):18-25.
50. Rebordosa C, Kogevinas M, Sørensen HT, Olsen J. Pre-natal exposure to paracetamol and risk of wheezing and asthma in children: a birth cohort study. *Int J Epidemiol*. 2008;37(3):583-90.
51. Kang EM, Lundsberg LS, Illuzzi JL, Bracken MB. Prenatal exposure to acetaminophen and asthma in children. *Obstet Gynecol*. 2009;114(6):1295-306.
52. Bakkeheim E, Mowinckel P, Carlsen KH, Håland G, Carlsen KC. Paracetamol in early infancy: the risk of childhood allergy and asthma. *Acta Paediatr*. 2011;100(1):90-6.
53. Perzanowski MS, Miller RL, Tang D, Ali D, Garfinkel RS, Chew GL, et al. Prenatal acetaminophen exposure and risk of wheeze at age 5 years in an urban low-income cohort. *Thorax*. 2010;65(2):118-23.
54. Goksör E, Thengilsdottir H, Alm B, Norvenius G, Wennergren G. Prenatal paracetamol exposure and risk of wheeze at preschool age. *Acta Paediatr*. 2011;100(12):1567-71.
55. Kreiner-Møller E, Sevelsted A, Vissing NH, Schoos AM, Bisgaard H. Infant acetaminophen use associates with early asthmatic symptoms independently of respiratory tract infections: the Copenhagen Prospective Study on Asthma in Childhood 2000 (COPSAC(2000)) cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(6):1434-6.
56. Beasley R, Clayton T, Crane J, von Mutius E, Lai CK, Montefort S, et al. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6-7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme. *Lancet*. 2008;372(9643):1039-48.
57. Cohet C, Cheng S, MacDonald C, Baker M, Foliaki S, Huntington N, et al. Infections, medication use, and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema in childhood. *J Epidemiol Community Health*. 2004;58(10):852-7.
58. Barragán-Meijueiro MM, Morfín-Maciel B, Nava-Ocampo AA. A Mexican population-based study on exposure to paracetamol and the risk of wheezing, rhinitis, and eczema in childhood. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2006;16(4):247-52.
59. Karimi M, Mirzaei M, Ahmadi MH. Acetaminophen use and the symptoms of asthma, allergic rhinitis and eczema in children. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2006;5(2):63-7.
60. Lowe AJ, Carlin JB, Bennett CM, Hosking CS, Allen KJ, Robertson CF, et al. Paracetamol use in early life and asthma: prospective birth cohort study. *BMJ*. 2010;341:c4616.
61. Shaheen SO, Newson RB, Ring SM, Rose-Zerilli MJ, Holloway JW, Henderson AJ. Prenatal and infant acetaminophen exposure, antioxidant gene polymorphisms, and childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6):1141-8.e7.
62. Wickens K, Beasley R, Town I, Epton M, Pattemore P, Ingham T, et al. The effects of early and late paracetamol exposure on asthma and atopy: a birth cohort. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(3):399-406.

63. Osborn DA, Sinn J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 (4):CD003664.
64. Osborn DA, Sinn J. Soy formula for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 (4):CD003741.
65. Wüthrich B, Schmid A, Walther B, Sieber R. Milk Consumption Does Not Lead to Mucus Production or Occurrence of Asthma. *J Am Coll Nutr.* 2005;24(6):547S-55S.
66. Nguyen MT. Effect of cow milk on pulmonary function in atopic asthmatic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1997;79(1):62-4.
67. Haas F, Bishop MC, Salazar-Schicchi J, Axen KV, Lieberman D, Axen K. Effect of milk ingestion on pulmonary function in healthy and asthmatic subjects. *J Asthma.* 1991;28(5):349-55.
68. Woods RK, Weiner JM, Abramson M, Thien F, Walters EH. Do dairy products induce bronchoconstriction in adults with asthma? *J Allergy Clin Immunol.* 1998;101(1 Pt 1):45-50.
69. Yusoff NA, Hampton SM, Dickerson JW, Morgan JB. The effects of exclusion of dietary egg and milk in the management of asthmatic children: a pilot study. *J R Soc Promot Health.* 2004;124(2):74-80.
70. Murray MG, Kanuga J, Yee E, Bahna SL. Milk-induced wheezing in children with asthma. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2013;41(5):310-4.
71. 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.
72. Caudri D, Wijga A, CM AS, Hoekstra M, Postma DS, Koppelman GH, et al. Predicting the long-term prognosis of children with symptoms suggestive of asthma at preschool age. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(5):903-10.e1-7.
73. 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.
74. McGinn TWP, Wisnivesky J, Devereaux PJ, Stiell I, Richardson S, Guyatt G. Clinical prediction rules. In: Guyatt G, Rennie D, Meade MO, Cook DJ, eds *Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice* 2008
75. Coronel-Carvajal C. Predicción del futuro de un niño con sibilancias. *Rev Mex Pediatr.* 2010;77(3):2.
76. Leonardi NA, Spycher BD, Strippoli MP, Frey U, Silverman M, Kuehni CE. Validation of the Asthma Predictive Index and comparison with simpler clinical prediction rules. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(6):1466-72.e6.
77. 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.
78. Devulapalli CS, Carlsen KC, Haland G, Munthe-Kaas MC, Pettersen M, Mowinckel P, et al. Severity of obstructive airways disease by age 2 years predicts asthma at 10 years of age. *Thorax.* 2008;63(1):8-13.

79. Vial Dupuy A, Amat F, Pereira B, Labbe A, Just J. A simple tool to identify infants at high risk of mild to severe childhood asthma: the persistent asthma predictive score. *J Asthma*. 2011;48(10):1015-21.
80. Matricardi PM, Illi S, Gruber C, Keil T, Nickel R, Wahn U, et al. Wheezing in childhood: incidence, longitudinal patterns and factors predicting persistence. *Eur Respir J*. 2008;32(3):585-92.
81. Matricardi PM, Illi S, Keil T, Wagner P, Wahn U, Lau S. Predicting persistence of wheezing: one algorithm does not fit all. *Eur Respir J*. 352010. p. 701-3.
82. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(5):602-15.
83. Caudri D, Wijga AH, Hoekstra MO, Kerkhof M, Koppelman GH, Brunekreef B, et al. Prediction of asthma in symptomatic preschool children using exhaled nitric oxide, Rint and specific IgE. *Thorax*. 2010;65(9):801-7.
84. van de Kant KD, Klaassen EM, Jöbsis Q, Nijhuis AJ, van Schayck OC, Dompeling E. Early diagnosis of asthma in young children by using non-invasive biomarkers of airway inflammation and early lung function measurements: study protocol of a case-control study. *BMC Public Health*. 2009;9:210.
85. van Wonderen KE, van der Mark LB, Mohrs J, Geskus RB, van der Wal WM, van Aalderen WM, et al. Prediction and treatment of asthma in preschool children at risk: study design and baseline data of a prospective cohort study in general practice (ARCADE). *BMC Pulm Med*. 2009;9:13.
86. Debley JS, Stamey DC, Cochrane ES, Gama KL, Redding GJ. Exhaled nitric oxide, lung function, and exacerbations in wheezy infants and toddlers. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(6):1228-34.e13.
87. van der Valk RJ, Caudri D, Savenije O, Koppelman GH, Smit HA, Wijga AH, et al. Childhood wheezing phenotypes and FeNO in atopic children at age 8. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(9):1329-36.
88. Sabirin J, Krishnasamy M. Health Technology Assessment Report: Exhaled nitric oxide measurement using niox or niox mino. 2008.
89. Policies BM. Measurement of Exhaled Nitric Oxide and Exhaled Breath Condensate in the Diagnosis and Management of Asthma and Other Respiratory Disorders. Current Procedural Terminology. March 2012.
90. Feitosa LA, Dornelas de Andrade A, Reinaux CM, Britto MC. Diagnostic accuracy of exhaled nitric oxide in exercise-induced bronchospasm: Systematic review. *Rev Port Pneumol*. 2012;18(4):198-204.
91. 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.
92. Dupont LJ, Demedts MG, Verleden GM. Prospective evaluation of the validity of exhaled nitric oxide for the diagnosis of asthma. *Chest*. 2003;123(3):751-6.
93. Sivan Y, Gadish T, Fireman E, Soferman R. The use of exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma in school children. *J Pediatr*. 2009;155(2):211-6.

94. Schneider A, Tilemann L, Schermer T, Gindner L, Laux G, Szecsenyi J, et al. Diagnosing asthma in general practice with portable exhaled nitric oxide measurement--results of a prospective diagnostic study: FENO < or = 16 ppb better than FENO < or =12 ppb to rule out mild and moderate to severe asthma [added]. *Respir Res.* 2009;10:15.
95. Fukuhara A, Saito J, Sato S, Sato Y, Nikaido T, Saito K, et al. Validation study of asthma screening criteria based on subjective symptoms and fractional exhaled nitric oxide. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011;107(6):480-6.
96. Cordeiro D, Rudolphus A, Snoey E, Braunstahl GJ. Utility of nitric oxide for the diagnosis of asthma in an allergy clinic population. *Allergy Asthma Proc.* 2011;32(2):119-26.
97. Woo SI, Lee JH, Kim H, Kang JW, Sun YH, Hahn YS. Utility of fractional exhaled nitric oxide (F(E)NO) measurements in diagnosing asthma. *Respir Med.* 2012;106(8):1103-9.
98. Berkman N, Avital A, Breuer R, Bardach E, Springer C, Godfrey S. Exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma: comparison with bronchial provocation tests. *Thorax.* 2005;60(5):383-8.
99. Pedrosa M, Cancelliere N, Barranco P, López-Carrasco V, Quirce S. Usefulness of exhaled nitric oxide for diagnosing asthma. *J Asthma.* 2010;47(7):817-21.
100. Fortuna AM, Feixas T, González M, Casan P. Diagnostic utility of inflammatory biomarkers in asthma: exhaled nitric oxide and induced sputum eosinophil count. *Respir Med.* 2007;101(11):2416-21.
101. Schleich FN, Asandei R, Manise M, Sele J, Seidel L, Louis R. Is FENO50 useful diagnostic tool in suspected asthma? *Int J Clin Pract.* 2012;66(2):158-65.
102. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, et al. Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(4):453-9.
103. García-Esteba R, Praena-Crespo M, Flores-Moreno S, Ruiz-Canela Cáceres J, Martín-Muñoz P, Beltrán-Calvo C. Revisión sistemática de la utilidad de la determinación del óxido nítrico espirado en el control del asma infantil. *Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. AETSA 2009/7.* Disponible en: http://aunets.isciii.es/ficherosproductos/388/AETSA_2009-7_Oxido_Nitroso_asma_2.pdf.
104. Petsky HL, Cates CJ, Li A, Kynaston JA, Turner C, Chang AB. Tailored interventions based on exhaled nitric oxide versus clinical symptoms for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 (4):CD006340.
105. Jartti T, Wendelin-Saarenhovi M, Heinonen I, Hartiala J, Vanto T. Childhood asthma management guided by repeated FeNO measurements: a meta-analysis. *Paediatr Respir Rev.* 2012;13(3):178-83.
106. Pijnenburg MW, Bakker EM, Hop WC, De Jongste JC. Titrating steroids on exhaled nitric oxide in children with asthma: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(7):831-6.
107. 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.
108. 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.

109. Fritsch M, Uxa S, Horak F, Putschoegl B, Dehlink E, Szepfalusi Z, et al. Exhaled nitric oxide in the management of childhood asthma: a prospective 6-months study. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41(9):855-62.
110. Boluyt N, Rottier BL, de Jongste JC, Riemsma R, Vrijlandt EJ, Brand PL. Assessment of controversial pediatric asthma management options using GRADE. *Pediatrics*. 2012;130(3):e658-68.
111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. 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.
115. van Adelsberg J, Moy J, Wei LX, Tozzi CA, Knorr B, Reiss TF. Safety, tolerability, and exploratory efficacy of montelukast in 6- to 24-month-old patients with asthma. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(6):971-9.
116. Straub DA, Moeller A, Minocchieri S, Hamacher J, Sennhauser FH, Hall GL, et al. The effect of montelukast on lung function and exhaled nitric oxide in infants with early childhood asthma. *Eur Respir J*. 2005;25(2):289-94.
117. 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.
118. 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.
119. Szeffler 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.
120. Miceli Sopo S, Onesimo R, Radzik D, Scala G, Cardinale F. Montelukast versus inhaled corticosteroids as monotherapy for prevention of asthma: which one is best? *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2009;37(1):26-30.
121. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. The role of inhaled corticosteroids and montelukast in children with mild-moderate asthma: results of a systematic review with meta-analysis. *Arch Dis Child*. 952010. p. 365-70.
122. Ng D, Salvio F, Hicks G. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004 (2):CD002314.

123. Maspero JF, Dueñas-Meza E, Volovitz B, Pinacho Daza C, Kosa L, Vrijens F, et al. Oral montelukast versus inhaled beclomethasone in 6- to 11-year-old children with asthma: results of an open-label extension study evaluating long-term safety, satisfaction, and adherence with therapy. *Curr Med Res Opin.* 2001;17(2):96-104.
124. Ostrom NK, Decotiis BA, Lincourt WR, Edwards LD, Hanson KM, Carranza Rosenzweig JR, et al. Comparative efficacy and safety of low-dose fluticasone propionate and montelukast in children with persistent asthma. *J Pediatr.* 2005;147(2):213-20.
125. Szefer SJ, Phillips BR, Martinez FD, Chinchilli VM, Lemanske RF, Strunk RC, et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(2):233-42.
126. Becker AB, Kuznetsova O, Vermeulen J, Soto-Quiros ME, Young B, Reiss TF, et al. Linear growth in prepubertal asthmatic children treated with montelukast, beclomethasone, or placebo: a 56-week randomized double-blind study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;96(6):800-7.
127. Sorkness CA, Lemanske RF, Mauger DT, Boehmer SJ, Chinchilli VM, Martinez FD, et al. Long-term comparison of 3 controller regimens for mild-moderate persistent childhood asthma: the Pediatric Asthma Controller Trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(1):64-72.
128. Garcia Garcia ML, Wahn U, Gilles L, Swern A, Tozzi CA, Polos P. Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6- to 14-year-old patients with mild asthma: the MOSAIC study. *Pediatrics.* 2005;116(2):360-9.
129. Williams B, Noonan G, Reiss TF, Knorr B, Guerra J, White R, et al. Long-term asthma control with oral montelukast and inhaled beclomethasone for adults and children 6 years and older. *Clin Exp Allergy.* 2001;31(6):845-54.
130. Stelmach I, Jerzynska J, Kuna P. A randomized, double-blind trial of the effect of glucocorticoid, antileukotriene and beta-agonist treatment on IL-10 serum levels in children with asthma. *Clin Exp Allergy.* 2002;32(2):264-9.
131. Stelmach I, Majak P, Jerzynska J, Stelmach W, Kuna P. Comparative effect of triamcinolone, nedocromil and montelukast on asthma control in children: A randomized pragmatic study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15(4):359-64.
132. Karaman O, Sünneli L, Uzuner N, Islekel H, Turgut CS, Köse S, et al. Evaluation of montelukast in 8 to 14 year old children with mild persistent asthma and compared with inhaled corticosteroids. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2004;32(1):21-7.
133. Stelmach I, Bobrowska-Korzeniowska M, Majak P, Stelmach W, Kuna P. The effect of montelukast and different doses of budesonide on IgE serum levels and clinical parameters in children with newly diagnosed asthma. *Pulm Pharmacol Ther.* 2005;18(5):374-80.
134. Zeiger RS, Szefer SJ, Phillips BR, Schatz M, Martinez FD, Chinchilli VM, et al. Response profiles to fluticasone and montelukast in mild-to-moderate persistent childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(1):45-52.
135. Kumar V, Ramesh P, Lodha R, Pandey RM, Kabra SK. Montelukast vs. inhaled low-dose budesonide as monotherapy in the treatment of mild persistent asthma: a randomized double blind controlled trial. *J Trop Pediatr.* 2007;53(5):325-30.

136. Stelmach I, Grzelewski T, Bobrowska-Korzeniowska M, Stelmach P, Kuna P. A randomized, double-blind trial of the effect of anti-asthma treatment on lung function in children with asthma. *Pulm Pharmacol Ther.* 2007;20(6):691-700.
137. Gradman J, Wolthers OD. A randomized trial of lower leg and height growth in children with asthma treated with inhaled budesonide from a new dry powder inhaler. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(1 Pt 2):e206-12.
138. Jonas D, Wines R, DelMonte M, Amick H, Wilkins T, Einerson B, et al. Drug Class Review: Controller Medications for Asthma: Final Update 1 Report. 2011.
139. Camargos PA, Lasmar LM. Effects of beclomethasone and factors related to asthma on the growth of prepubertal children. *Respir Med.* 2010;104(7):951-6.
140. Philip G, Hustad CM, Malice MP, Noonan G, Ezekowitz A, Reiss TF, et al. Analysis of behavior-related adverse experiences in clinical trials of montelukast. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(4):699-706.e8.
141. Wallerstedt SM, Brunlöf G, Sundström A, Eriksson AL. Montelukast and psychiatric disorders in children. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18(9):858-64.
142. O'Byrne PM, Pedersen S, Carlsson LG, Radner F, Thorén A, Peterson S, et al. Risks of pneumonia in patients with asthma taking inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(5):589-95.
143. Ahmet A, Kim H, Spier S. Adrenal suppression: A practical guide to the screening and management of this under-recognized complication of inhaled corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2011;7:13.
144. Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;5:CD002314.
145. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. The role of inhaled corticosteroids and montelukast in children with mild-moderate asthma: results of a systematic review with meta-analysis. *Archives of disease in childhood.* 2010 May;95(5):365-70.
146. 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.
147. Kovaleva A, Remmelts HH, Rijkers GT, Hoepelman AI, Biesma DH, Oosterheert JJ. Immunomodulatory effects of macrolides during community-acquired pneumonia: a literature review. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(3):530-40.
148. Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, Deman R, Slabbynck H, Ringoet V, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax.* 2013;68(4):322-9.
149. Barnes PJ. Severe asthma: advances in current management and future therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(1):48-59.
150. Gibson PG. Macrolides for yet another chronic airway disease: severe asthma? *Thorax.* 2013;68(4):313-4.

151. Bush A, Pedersen S, Hedlin G, Baraldi E, Barbato A, de Benedictis F, et al. Pharmacological treatment of severe, therapy-resistant asthma in children: what can we learn from where? *Eur Respir J*. 2011;38(4):947-58.
152. Evans DJ, Cullinan P, Geddes DM. Troleandomycin as an oral corticosteroid steroid sparing agent in stable asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001 (2):CD002987.
153. Richeldi L, Ferrara G, Fabbri LM, Lasserson TJ, Gibson PG. Macrolides for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 (4):CD002997.
154. Ball B, Hill M, Brenner M, Sanks R, Szeffler S. Effect of low-dose troleandomycin on glucocorticoid pharmacokinetics and airway hyperresponsiveness in severely asthmatic children. *Ann Allergy*. 1990;65:37-45.
155. Kamada AK, Hill MR, Iklé DN, Brenner AM, Szeffler SJ. Efficacy and safety of low-dose troleandomycin therapy in children with severe, steroid-requiring asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;91(4):873-82.
156. Piacentini GL, Peroni DG, Bodini A, Pigozzi R, Costella S, Loiacono A, et al. Azithromycin reduces bronchial hyperresponsiveness and neutrophilic airway inflammation in asthmatic children: a preliminary report. *Allergy Asthma Proc*. 2007;28(2):194-8.
157. Strunk RC, Bacharier LB, Phillips BR, Szeffler SJ, Zeiger RS, Chinchilli VM, et al. Azithromycin or montelukast as inhaled corticosteroid-sparing agents in moderate-to-severe childhood asthma study. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(6):1138-44.e4.
158. Koutsoubari I, Papaevangelou V, Konstantinou GN, Makrinioti H, Xepapadaki P, Kafetzis D, et al. Effect of clarithromycin on acute asthma exacerbations in children: an open randomized study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23(4):385-90.
159. Pérez-Trallero E, Martín-Herrero JE, Mazón A, García-Delafuente C, Robles P, Iriarte V, et al. Antimicrobial resistance among respiratory pathogens in Spain: latest data and changes over 11 years (1996-1997 to 2006-2007). *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(7):2953-9.
160. Donostia. SdMdH. Información de la resistencia a antibióticos de los microorganismos en las infecciones respiratorias extra-hospitalarias. Diciembre 2007.
161. Kobayashi Y, Wada H, Rossios C, Takagi D, Charron C, Barnes PJ, et al. A novel macrolide/fluoroketolide, solithromycin (CEM-101), reverses corticosteroid insensitivity via phosphoinositide 3-kinase pathway inhibition. *Br J Pharmacol*. 2013;169(5):1024-34.
162. O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, Runnerstrom E, Sandstrom T, Svensson K, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(8 Pt 1):1392-7.
163. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2003;361(9363):1071-6.
164. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. The Childhood Asthma Management Program Research Group. *N Engl J Med*. 2000;343(15):1054-63.
165. Enting D, Schokker S, Duiverman EJ, Van der Molen T. The effectiveness of inhaled corticosteroid therapy in preschool children with asthma: a systematic review of literature. *Prim Care Respir J*. 2003; 12(2):52-7.

166. 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.
167. Nielsen KG, Bisgaard H. The effect of inhaled budesonide on symptoms, lung function, and cold air and methacholine responsiveness in 2- to 5-year-old asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(4 Pt 1):1500-6.
168. Adams N, Lasserson TJ, Cates CJ, Jones PW. Fluticasone versus beclomethasone or budesonide for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 (4):Cd002310.
169. Altintas DU, Karakoc GB, Can S, Yilmaz M, Kendirli SG. The effects of long term use of inhaled corticosteroids on linear growth, adrenal function and bone mineral density in children. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2005;33(4):204-9.
170. Guidance. N. Inhaled corticosteroids for the treatment of chronic asthma in adults and in children aged 12 years and over. . 2007. Actualizado en Noviembre 2012.
171. Guidance N. Corticosteroids for the treatment of chronic asthma in children under the age of 12 years. 2007. Actualizado en Noviembre 2012.
172. Kramer S, Rottier BL, Scholten RJ, Boluyt N. Ciclesonide versus other inhaled corticosteroids for chronic asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2:Cd010352.
173. Yang D, Wang J, Bunjhoo H, Xiong W, Xu Y, Zhao J. Comparison of the efficacy and safety of mometasone furoate to other inhaled steroids for asthma: a meta-analysis. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2013;31(1):26-35.
174. Gustafsson P, Tsanakas J, Gold M, Primhak R, Radford M, Gillies E. Comparison of the efficacy and safety of inhaled fluticasone propionate 200 micrograms/day with inhaled beclomethasone dipropionate 400 micrograms/day in mild and moderate asthma. *Arch Dis Child*. 1993;69(2):206-11.
175. Rao R, Gregson RK, Jones AC, Miles EA, Campbell MJ, Warner JO. Systemic effects of inhaled corticosteroids on growth and bone turnover in childhood asthma: a comparison of fluticasone with beclomethasone. *Eur Respir J*. 1999;13(1):87-94.
176. de Benedictis FM, Teper A, Green RJ, Boner AL, Williams L, Medley H. Effects of 2 inhaled corticosteroids on growth: results of a randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001;155(11):1248-54.
177. FLTB3013. A multi-centre, randomised, double-blind, parallel-group clinical trial to compare the safety and efficacy of the dry powder formulation of fluticasone propionate 400µg/day administered for 12 weeks to paediatric patients with chronic asthma. 2005.
178. Ahmadiashar A, Hadji MM, Rezaei N. Comparison of Effectiveness between Beclomethasone Dipropionate and Fluticasone Propionate in Treatment of Children with Moderate Asthma. *World Allergy Organ J*. 2010;3(10):250-2.
179. Ferguson AC, Spier S, Manjra A, Versteegh FG, Mark S, Zhang P. Efficacy and safety of high-dose inhaled steroids in children with asthma: a comparison of fluticasone propionate with budesonide. *J Pediatr*. 1999;134(4):422-7.
180. Kannisto S, Voutilainen R, Remes K, Korppi M. Efficacy and safety of inhaled steroid and cromone treatment in school-age children: a randomized pragmatic pilot study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2002;13(1):24-30.

181. Ferguson AC, Van Bever HP, Teper AM, Lasytsya O, Goldfrad CH, Whitehead PJ. A comparison of the relative growth velocities with budesonide and fluticasone propionate in children with asthma. *Respir Med.* 2007;101(1):118-29.
182. Williams J, Richards KA. Ease of handling and clinical efficacy of fluticasone propionate Accuhaler/Diskus inhaler compared with the Turbohaler inhaler in paediatric patients. UK Study Group. *Br J Clin Pract.* 1997;51(3):147-53.
183. Hoekx JC, Hedlin G, Pedersen W, Sorva R, Hollingworth K, Efthimiou J. Fluticasone propionate compared with budesonide: a double-blind trial in asthmatic children using powder devices at a dosage of 400 microg x day⁻¹. *Eur Respir J.* 1996;9(11):2263-72.
184. Bisgaard H, Damkjaer Nielsen M, Andersen B, Andersen P, Foged N, Fuglsang G, et al. Adrenal function in children with bronchial asthma treated with beclomethasone dipropionate or budesonide. *J Allergy Clin Immunol.* 1988;81(6):1088-95.
185. Pedersen S, Engelstatter R, Weber HJ, Hirsch S, Barkai L, Emeryk A, et al. Efficacy and safety of ciclesonide once daily and fluticasone propionate twice daily in children with asthma. *Pulm Pharmacol Ther.* 2009;22(3):214-20.
186. Pedersen S, Garcia Garcia ML, Manjra A, Theron I, Engelstatter R. A comparative study of inhaled ciclesonide 160 microg/day and fluticasone propionate 176 microg/day in children with asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41(10):954-61.
187. Vermeulen JH, Gyurkovits K, Rauer H, Engelstatter R. Randomized comparison of the efficacy and safety of ciclesonide and budesonide in adolescents with severe asthma. *Respir Med.* 2007;101(10):2182-91.
188. von Berg A, Engelstatter R, Minic P, Sreckovic M, Garcia Garcia ML, Latos T, et al. Comparison of the efficacy and safety of ciclesonide 160 microg once daily vs. budesonide 400 microg once daily in children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18(5):391-400.
189. O'Connor B, Bonnaud G, Haahtela T, Luna JM, Querfurt H, Wegener T, et al. Dose-ranging study of mometasone furoate dry powder inhaler in the treatment of moderate persistent asthma using fluticasone propionate as an active comparator. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001;86(4):397-404.
190. Bernstein DI, Berkowitz RB, Chervinsky P, Dvorin DJ, Finn AF, Gross GN, et al. Dose-ranging study of a new steroid for asthma: mometasone furoate dry powder inhaler. *Respir Med.* 1999;93(9):603-12.
191. Chervinsky P, Nelson HS, Bernstein DI, Berkowitz RA, Siegel SC. Comparison of mometasone furoate administered by metered dose inhaler with beclomethasone dipropionate. *Int J Clin Pract.* 2002;56(6):419-25.
192. Nathan RA, Nayak AS, Graft DF, Lawrence M, Picone FJ, Ahmed T, et al. Mometasone furoate: efficacy and safety in moderate asthma compared with beclomethasone dipropionate. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001;86(2):203-10.
193. Bousquet J, D'Urzo A, Hebert J, Barraza CH, Boulet LP, Suarez-Chacon R, et al. Comparison of the efficacy and safety of mometasone furoate dry powder inhaler to budesonide Turbuhaler. *Eur Respir J.* 2000;16(5):808-16.

194. Corren J, Berkowitz R, Murray JJ, Prenner B. Comparison of once-daily mometasone furoate versus once-daily budesonide in patients with moderate persistent asthma. *Int J Clin Pract*. 2003;57(7):567-72.
195. Noonan M, Leflein J, Corren J, Staudinger H. Long-term safety of mometasone furoate administered via a dry powder inhaler in children: Results of an open-label study comparing mometasone furoate with beclomethasone dipropionate in children with persistent asthma. *BMC Pediatr*. 2009;9:43.
196. Johnston SL, Pattermore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *BMJ*. 1995;310(6989):1225-9.
197. Wilson NM. Virus infections, wheeze and asthma. *Paediatr Respir Rev*. 2003;4(3):184-92.
198. Akinbami LJ, Schoendorf KC. Trends in childhood asthma: prevalence, health care utilization, and mortality. *Pediatrics*. 2002;110(2 Pt 1):315-22.
199. Lougheed MD, Garvey N, Chapman KR, Cicutto L, Dales R, Day AG, et al. The Ontario Asthma Regional Variation Study: emergency department visit rates and the relation to hospitalization rates. *Chest*. 2006;129(4):909-17.
200. 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.
201. 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.
202. Bacharier LB, Phillips BR, Zeiger RS, Szefer SJ, Martinez FD, Lemanske RF, Jr., 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.
203. Stark JM, Busse WW. Respiratory virus infection and airway hyperreactivity in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 1991;2:95.
204. Jackson DJ. The role of rhinovirus infections in the development of early childhood asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10(2):133-8.
205. Bardin PG, Johnston SL, Pattermore PK. Viruses as precipitants of asthma symptoms. II. Physiology and mechanisms. *Clin Exp Allergy*. 1992;22(9):809-22.
206. Sterk PJ. Virus-induced airway hyperresponsiveness in man. *Eur Respir J*. 1993;6(6):894-902.
207. Duff AL, Pomeranz ES, Gelber LE, Price GW, Farris H, Hayden FG, et al. Risk factors for acute wheezing in infants and children: viruses, passive smoke, and IgE antibodies to inhalant allergens. *Pediatrics*. 1993;92(4):535-40.
208. Tan WC, Xiang X, Qiu D, Ng TP, Lam SF, Hegele RG. Epidemiology of respiratory viruses in patients hospitalized with near-fatal asthma, acute exacerbations of asthma, or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med*. 2003;115(4):272-7.
209. Johnston SL, Bardin PG, Pattermore PK. Viruses as precipitants of asthma symptoms. III. Rhinoviruses: molecular biology and prospects for future intervention. *Clin Exp Allergy*. 1993;23(4):237-46.

210. Chauhan BF, Ben Salah R, Ducharme FM. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids in children with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;10:CD009585.
211. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Daily vs. intermittent inhaled corticosteroids for recurrent wheezing and mild persistent asthma: a systematic review with meta-analysis. *Respir Med.* 2013;107(8):1133-40.
212. Turpeinen M, Nikander K, Pelkonen AS, Syvanen P, Sorva R, Raitio H, et al. Daily versus as-needed inhaled corticosteroid for mild persistent asthma (The Helsinki early intervention childhood asthma study). *Arch Dis Child.* 2008;93(8):654-9.
213. 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.
214. Zeiger RS, Mauger D, Bacharier LB, Guilbert TW, Martinez FD, Lemanske RF, Jr., et al. Daily or intermittent budesonide in preschool children with recurrent wheezing. *N Engl J Med.* 2011;365(21):1990-2001.
215. Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ, Boehmer SJ, Lemanske RF, Jr., Mauger DT, et al. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011;377(9766):650-7.
216. 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.
217. Haahtela T, Jarvinen M, Kava T, Kiviranta K, Koskinen S, Lehtonen K, et al. Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. *N Engl J Med.* 1994;331(11):700-5.
218. Waalkens HJ, Van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, Gerritsen J, Duiverman EJ, Knol K, et al. Cessation of long-term treatment with inhaled corticosteroid (budesonide) in children with asthma results in deterioration. The Dutch CNSLD Study Group. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148(5):1252-7.
219. 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.
220. Lemanske RF, Jr., Sorkness CA, Mauger EA, Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, et al. Inhaled corticosteroid reduction and elimination in patients with persistent asthma receiving salmeterol: a randomized controlled trial. *Jama.* 2001;285(20):2594-603.
221. Godard P, Greillier P, Pigearias B, Nachbaur G, Desfougères 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.
222. Brozek JL, Kraft M, Krishnan JA, Cloutier MM, Lazarus SC, Li JT, et al. Long-acting beta2-agonist step-off in patients with controlled asthma. *Arch Intern Med.* 2012;172(18):1365-75.
223. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest.* 2006;129(1):15-26.

224. Chowdhury BA, Dal Pan G. The FDA and safe use of long-acting beta-agonists in the treatment of asthma. *N Engl J Med*. 2010;362(13):1169-71.
225. Chowdhury BA, Seymour SM, Levenson MS. Assessing the safety of adding LABAs to inhaled corticosteroids for treating asthma. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2473-5.
226. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(5 Suppl):S94-138.
227. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) [wmgu, info@mhra.gsi.gov.uk](mailto:wmgu,info@mhra.gsi.gov.uk). Long-acting β : reminder for use in children and adults 2010. Available from: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON093845>.
228. Loughheed MD, Leniere C, Ducharme FM, Licskai C, Dell SD, Rowe BH, et al. Canadian Thoracic Society 2012 guideline update: Diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults: executive summary. *Can Respir J*. 2012;19(6):e81-8.
229. Ducharme Francine M. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2004; (1). Available from: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD003133/frame.html>.
230. Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson Toby J, Ducharme Francine M. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid-naive adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2009; (4). Available from: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD005307/frame.html>.
231. Ducharme Francine M, Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson Toby J. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaled steroids in adults and children with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2010; (4). Available from: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD005533/frame.html>.
232. Ducharme FM, Lasserson TJ, Cates CJ. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 (5):CD003137.
233. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. A systematic review of long-acting β_2 -agonists versus higher doses of inhaled corticosteroids in asthma. *Pediatrics*. 2012;130(3):e650-7.
234. 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.
235. Gappa M, Zachgo W, von Berg A, Kamin W, Stern-Sträter C, Steinkamp G, et al. Add-on salmeterol compared to double dose fluticasone in pediatric asthma: a double-blind, randomized trial (VIAPAED). *Pediatr Pulmonol*. 2009;44(11):1132-42.
236. 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.
237. Castle W, Fuller R, Hall J, Palmer J. Serevent nationwide surveillance study: comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients who require regular bronchodilator treatment. *BMJ*. 1993;306(6884):1034-7.

238. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM, Group SS. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest*. 2006;129(1):15-26.
239. Cates CJ, Stovold E, Wieland S, Oleszczuk M, Thomson D, Becker L. *The Cochrane Library* and safety of regular long-acting beta₂-agonists in children with asthma: an overview of reviews. *Evid Based Child Health*. 2012;7:1798–1806. 2012;7:1798-806.
240. AstraZeneca. A 6 Month Safety Study Comparing Symbicort With Inhaled Corticosteroid Only in Asthmatic Adults and Adolescents - Full Text View - ClinicalTrials.gov 2013. Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01444430>.
241. GlaxoSmithKline. 6-month Safety and Benefit Study of ADVAIR in Children 4-11 Years Old - Full Text View - ClinicalTrials.gov 2013. Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01462344>.
242. Merck. A Serious Asthma Outcome Study With Mometasone Furoate/Formoterol Versus Mometasone Furoate in Asthmatics 12 Years and Over (P06241 AM3) - Full Text View - ClinicalTrials.gov 2013. Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01471340>.
243. 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.
244. Miraglia del Giudice M, Piacentini GL, Capasso M, Capristo C, Maiello N, Boner AL, et al. Formoterol, montelukast, and budesonide in asthmatic children: effect on lung function and exhaled nitric oxide. *Respir Med*. 2007;101(8):1809-13.
245. Simons FE, Villa JR, Lee BW, Teper AM, Lyttle B, Aristizabal G, et al. Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma: a randomized, double-blind, crossover study. *J Pediatr*. 2001;138(5):694-8.
246. Lemanske RF, Mauger DT, Sorkness CA, Jackson DJ, Boehmer SJ, Martinez FD, et al. Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids. *N Engl J Med*. 2010;362(11):975-85.
247. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu Y, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(2):129-36.
248. Bisgaard H, Le Roux P, Bjamer D, Dymek A, Vermeulen JH, Hultquist C. Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma. *Chest*. 2006;130(6):1733-43.
249. Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R, Merino JM, Jaspal M, Boutet S, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur Respir J*. 2005;26(5):819-28.
250. Rabe KF, Atienza T, Magyar P, Larsson P, Jorup C, Lalloo UG. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet*. 2006;368(9537):744-53.
251. Bousquet J, Boulet LP, Peters MJ, Magnussen H, Quiralte J, Martinez-Aguilar NE, et al. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. *Respir Med*. 2007;101(12):2437-46.

252. Kuna P, Peters MJ, Manjra AI, Jorup C, Naya IP, Martinez-Jimenez NE, et al. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. *Int J Clin Pract.* 2007;61(5):725-36.
253. Rabe KF, Pizzichini E, Stallberg B, Romero S, Balanzat AM, Atienza T, et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind trial. *Chest.* 2006;129(2):246-56.
254. Agarwal R, Khan A, Aggarwal AN, Gupta D. Is the SMART approach better than other treatment approaches for prevention of asthma exacerbations? A meta-analysis. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2009;71(4):161-9.
255. Bateman ED, Harrison TW, Quirce S, Reddel HK, Buhl R, Humbert M, et al. Overall asthma control achieved with budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy for patients on different treatment steps. *Respir Res.* 2011;12:38.
256. Cates CJ, Lasserson TJ. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus inhaled steroid maintenance for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 (2):Cd007313.
257. Edwards SJ, von Maltzahn R, Naya IP, Harrison T. Budesonide/formoterol for maintenance and reliever therapy of asthma: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract.* 2010;64(5):619-27.
258. Cates CJ, Karner C. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus current best practice (including inhaled steroid maintenance), for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;4:Cd007313.
259. Cates CJ, Oleszczuk M, Stovold E, Wieland LS. Safety of regular formoterol or salmeterol in children with asthma: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;10:Cd010005.
260. Halpin DM. Symbicort: a pharmacoeconomic review. *J Med Econ.* 2008;11(2):345-62.
261. Miller E, Sears MR, McIvor A, Liovas A. Canadian economic evaluation of budesonide-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with moderate to severe asthma. *Can Respir J.* 2007;14(5):269-75.
262. Labre MP, Herman EJ, Dumitru GG, Valenzuela KA, Cechman CL. Public health interventions for asthma: an umbrella review, 1990-2010. *Am J Prev Med.* 2012;42(4):403-10.
263. Bernard-Bonnin AC, Stachenko S, Bonin D, Charette C, Rousseau E. Self-management teaching programs and morbidity of pediatric asthma: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 1995;95(1 Pt 1):34-41.
264. Wolf FM, Guevara JP, Grum CM, Clark NM, Cates CJ. Educational interventions for asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003 (1):CD000326.
265. Coffman JM, Cabana MD, Halpin HA, Yelin EH. Effects of asthma education on children's use of acute care services: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2008 Mar;121(3):575-86.
266. Bravata DM, Gienger AL, Holty JE, Sundaram V, Khazeni N, Wise PH, et al. Quality improvement strategies for children with asthma: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009 Jun;163(6):572-81.

267. Bravata DM, Sundaram V, Lewis R, Gienger A, Gould MK, McDonald KM, et al. Closing the quality gap: a critical analysis of quality improvement strategies. Volume 5: Asthma care (Provisional abstract). AHRQ [Internet]. 2007:[1 p.]. Available from: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/cldare/articles/DARE-12007008412/frame.html>.
268. Boyd M, Lasserson TJ, McKean MC, Gibson PG, Ducharme FM, Haby M. Interventions for educating children who are at risk of asthma-related emergency department attendance. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (2):CD001290.
269. Tapp S, Lasserson TJ, Rowe B. Education interventions for adults who attend the emergency room for acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 (3):CD003000.
270. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, Wilson AJ, Hensley MJ, Abramson M, et al. Limited (information only) patient education programs for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002 (2):CD001005.
271. Bussey-Smith KL, Rossen RD. A systematic review of randomized control trials evaluating the effectiveness of interactive computerized asthma patient education programs. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;98(6):507-16; quiz 16, 66.
272. Coffman JM, Cabana MD, Yelin EH. Do school-based asthma education programs improve self-management and health outcomes? *Pediatrics*. 2009 Aug;124(2):729-42.
273. Zemek RL, Bhogal SK, Ducharme FM. Systematic review of randomized controlled trials examining written action plans in children: what is the plan? *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008 Feb;162(2):157-63.
274. Lefevre F, Piper M, Weiss K, Mark D, Clark N, Aronson N. Do written action plans improve patient outcomes in asthma? An evidence-based analysis. *J Fam Pract*. 2002;51(10):842-8.
275. Toelle BG, Ram FS. Written individualised management plans for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004 (2):CD002171.
276. Powell H, Gibson PG. Options for self-management education for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003 (1):CD004107.
277. Bhogal Sanjit K, Zemek Roger L, Ducharme F. Written action plans for asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2006; (3). Available from: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsystrev/articles/CD005306/frame.html>.
278. Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. *Thorax*. 2004;59(2):94-9.
279. Ahmad E, Grimes DE. The effects of self-management education for school-age children on asthma morbidity: a systematic review. *J Sch Nurs*. 2011;27(4):282-92.
280. Kintner EK, Sikorskii A. Randomized clinical trial of a school-based academic and counseling program for older school-age students. *Nurs Res*. 2009;58(5):321-31.
281. McGhan SL, Wong E, Sharpe HM, Hessel PA, Mandhane P, Boechler VL, et al. A children's asthma education program: Roaring Adventures of Puff (RAP), improves quality of life. *Can Respir J*. 2010;17(2):67-73.
282. Bruzzese JM, Sheares BJ, Vincent EJ, Du Y, Sadeghi H, Levison MJ, et al. Effects of a school-based intervention for urban adolescents with asthma. A controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(8):998-1006.

283. Terpstra JL, Chavez LJ, Ayala GX. An intervention to increase caregiver support for asthma management in middle school-aged youth. *J Asthma*. 2012;49(3):267-74.
284. Shah S, Peat JK, Mazurski EJ, Wang H, Sindhusake D, Bruce C, et al. Effect of peer led programme for asthma education in adolescents: cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2001;322(7286):583-5.
285. Al-sheyab N, Gallagher R, Crisp J, Shah S. Peer-led education for adolescents with asthma in Jordan: a cluster-randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2012;129(1):e106-12.
286. Rhee H, Belyea MJ, Hunt JF, Brasch J. Effects of a peer-led asthma self-management program for adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011;165(6):513-9.
287. Gibson PG, Shah S, Mamoon HA. Peer-led asthma education for adolescents: impact evaluation. *J Adolesc Health*. 1998;22(1):66-72.
288. Rhee H, McQuillan BE, Belyea MJ. Evaluation of a peer-led asthma self-management program and benefits of the program for adolescent peer leaders. *Respir Care*. 2012;57(12):2082-9.
289. Rhee H, Pesis-Katz I, Xing J. Cost benefits of a peer-led asthma self-management program for adolescents. *J Asthma*. 2012;49(6):606-13.
290. Hussain-Rizvi A, Kunkov S, Crain EF. Does parental involvement in pediatric emergency department asthma treatment affect home management? *J Asthma*. 2009;46(8):792-5.
291. Watson WT, Gillespie C, Thomas N, Filuk SE, McColm J, Piwniuk MP, et al. Small-group, interactive education and the effect on asthma control by children and their families. *CMAJ*. 2009;181(5):257-63.
292. Espinoza-Palma T, Zamorano A, Arancibia F, Bustos MF, Silva MJ, Cardenas C, et al. Effectiveness of asthma education with and without a self-management plan in hospitalized children. *J Asthma*. 2009;46(9):906-10.
293. Nelson KA, Highstein GR, Garbutt J, Trinkaus K, Fisher EB, Smith SR, et al. A randomized controlled trial of parental asthma coaching to improve outcomes among urban minority children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011;165(6):520-6.
294. Ducharme FM, Zemek RL, Chalut D, McGillivray D, Noya FJ, Resendes S, et al. Written action plan in pediatric emergency room improves asthma prescribing, adherence, and control. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(2):195-203.
295. Ruiz-Canela-Caceres J, Aquino-Llinares N, Sanchez-Diaz JM, Garcia-Gestoso ML, de Jaime-Revuelta ME, Praena-Crespo M. Indicators for childhood asthma in Spain, using the Rand method. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015 Mar-Apr;43(2):147-56
296. Indicadores 10. 2012.
297. To T, McLimont S, Daly C, Moores G, Gershon A, Lougheed D. Is it feasible to use indicators to collect data on asthma care performance in the primary care setting? A feasibility study. *Prim Care Respir J*. 2011;20(4):452-3. Epub 2011/09/23.

