

MESA REDONDA: CONSENSO SENP-SEICAP

(Coordinador: L. García-Marcos Álvarez)
(Moderadores: J. Garde Garde y F.J. Pérez Frías)

Consenso de asma, neumología y alergia pediátrica (Borrador)

R.M.^a Busquets Monge^a, E. Sánchez Sánchez^a, L. Pardos Rocamora^a, J.R. Villa Asensi^a, J. Sánchez Jiménez^a, M. Ibero Iborra^b, M. Fernández Benítez^b y J. Sanz Ortega^b

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

PRESENTACIÓN

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

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

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

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

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

INTRODUCCIÓN

Epidemiología

La epidemiología del asma en España es bien conocida en los niños de más de 6 años, pero no hay estudios por debajo de esa edad. A diferencia de los países sajones, la prevalencia del asma en España es relativamente baja: aproximadamente un 9 % de los niños de 13-14 años reconocen haber tenido síntomas durante el año anterior; y el 10 % de padres de niños de 6-7 años informan que sus hijos han padecido sibilancias en el mismo período. Esta prevalencia ha permanecido constante en los niños mayores entre 1994 y 2002, mientras que ha aumentado ostensiblemente (de 7 % a 10 %) en los niños de 6-7 años. Las sibilancias graves son mucho menos frecuentes en ambas edades (en torno al 2 %) y también han aumentado en el grupo de 6-7 años, mientras se mantienen en el grupo de 13-14 años. En estas edades, parece existir una mayor prevalencia y gravedad del asma en las zonas costeras en relación a la meseta.

Definición

Para el propósito de este documento, referido al niño (con especial atención a las edades tempranas de la vida) donde la fisiopatología del asma es en buena parte desconocida, la definición más adecuada es la de los consensos pediátricos^{1,2}, como sigue: "Sibilancias recurrentes y/o tos persistentes en una situación en la que el asma es probable y se han descartado otras enfermedades menos frecuentes". A partir de los 3 años el asma se hace progresivamente más definitiva y a partir de los 6-7 años, cuan-

do ya pueden aplicarse las definiciones fisiopatológicamente más estrictas de los consensos generales (GINA, NHLBI, etc.).

Fenotipos de asma

Aunque la fisiopatología del asma en la infancia está lejos de ser comprendida, sí parecen existir diferentes fenotipos clínicos de esta enfermedad que han sido bien caracterizados en diversas cohortes en varios países³⁻¹³ y de las que existen numerosas publicaciones. Aún con cierta cautela, creemos posible aplicar estos fenotipos a la población española. Este documento pretende establecer la mejor pauta de tratamiento para cada fenotipo de acuerdo con las evidencias científicas disponibles. La exacta definición de estos fenotipos es, por consiguiente, básica:

Asma transitoria

- Aparece antes de los 3 años y desaparece entre los 6 y 8 años
- No es atópico, (IgE total normal y/o pruebas cutáneas y/o Phadiatop negativo, junto con la ausencia de estigmas –dermatitis atópica, por ejemplo– o de antecedentes alérgicos).
- Función pulmonar disminuida desde el nacimiento y normal a los 11 años.

Asma persistente precoz

- Aparece antes de los 3 años y persiste más allá de los 6-8 años.
- Función pulmonar normal al año y disminuida a los 6 años.

Se pueden diferenciar dos sub-fenotipos.

ATÓPICA

- IgE total elevada y/o pruebas cutáneas positivas, generalmente con estigmas y antecedentes familiares.
- Hiperreactividad bronquial positiva.
- Suele persistir a los 13 años.
- La primera crisis suele aparecer después del año.
- Predominio en varones.

No ATÓPICA

- IgE total normal y pruebas cutáneas negativas, sin estigmas ni antecedentes.

Niveles de evidencia utilizados en este documento

Nivel	Fuentes de la evidencia ¹⁹
A	Ensayos aleatorizados, con abundante cantidad de datos en grupos grandes y representativos con método ejemplar
B	Ensayos aleatorizados, pero cantidad de datos limitada
C	Estudios no aleatorizados, estudios observacionales
D	Consensos entre expertos

- Sin hiperreactividad bronquial.
- Suele desaparecer a los 13 años.
- La primera crisis suele ser antes del año y relacionada con una bronquiolitis por virus sincitial respiratorio.
- Afecta por igual a ambos sexos.

Asma tardía

- Se inicia entre los 3 y 6 años.
- Función pulmonar normal a los 6 años que se deteriora posteriormente.
- Frecuentemente atópica (antecedentes en la madre, rinitis durante los primeros años y pruebas cutáneas positivas a los 6 años).
- Predominio en varones.
- Es el asma persistente atópica, pero de comienzo tardío.

Predicción del fenotipo asmático

Desde el punto de vista práctico, es importante intentar clasificar el fenotipo de un determinado niño en las primeras crisis. Un niño que presenta sibilancias precoces y posee un factor de riesgo mayor y dos menores de los indicados abajo tendrá una probabilidad alta de padecer un asma persistente atópica. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que estos criterios ofrecen una sensibilidad baja (39.3 %; es decir, incluyen bastantes falsos positivos) pero una especificidad bastante alta (82.1 %; es decir, excluyen casi todos los falsos negativos)¹⁴.

Factores de riesgo mayores

- Diagnóstico médico de asma en los padres.
- Diagnóstico médico de dermatitis atópica.

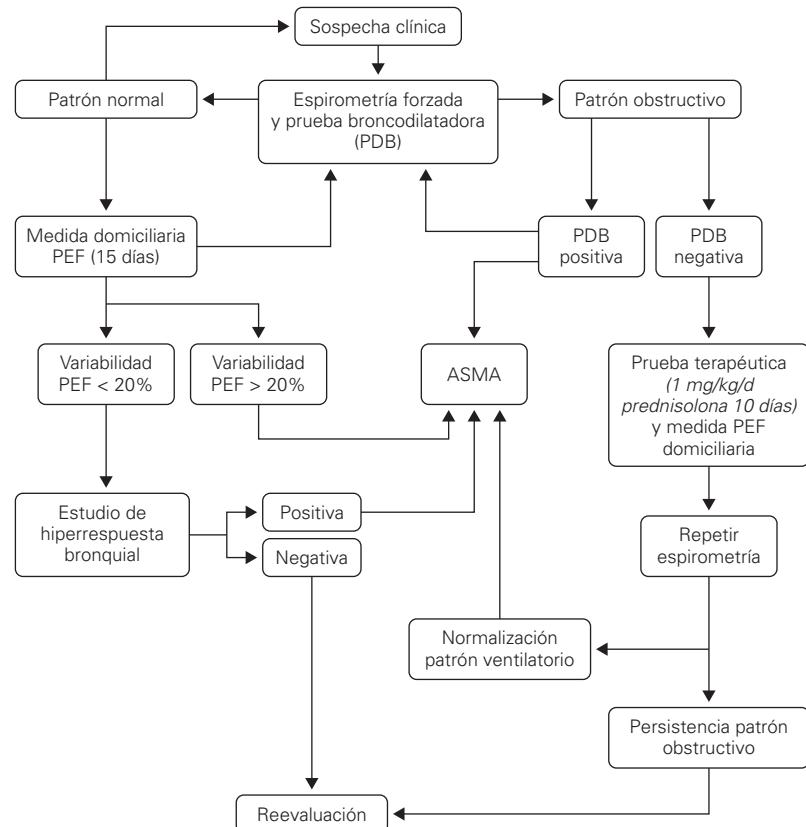


Figura 1.—Algoritmo para el diagnóstico de asma. (Modificada de¹⁸.)

Factores de riesgo menores

- Diagnóstico médico de rinitis.
- Sibilancias no relacionadas con resfriados.
- Eosinofilia ≥ 4 %.

El desarrollo de IgE específica frente al huevo durante el primer año de vida es un índice predictivo de riesgo de enfermedad atópica, siendo el principal y más precoz marcador serológico de una posterior sensibilización a alergenos inhalantes y del desarrollo de patología alérgica respiratoria^{15,16}. Además, cuando la alergia al huevo se asocia a dermatitis atópica la probabilidad de presentar a los 4 años patología alérgica respiratoria se eleva al 80 %¹⁷.

DIAGNÓSTICO DEL ASMA BRONQUIAL EN LA INFANCIA

Diagnóstico clínico

La historia clínica debe ir encaminada a esclarecer los aspectos más importantes relacionados con el asma, en especial en lo referente al diagnóstico dife-

rencial. Deben constatarse los síntomas y signos y las características de las crisis, valorar los períodos intercrisis e identificar los factores precipitantes y agravantes (véase en la figura 1 el algoritmo diagnóstico).

Diagnóstico funcional

La exploración funcional respiratoria sirve para confirmar el diagnóstico de asma, cuantificar la gravedad de la enfermedad, monitorizar la evolución y objetivar la respuesta al tratamiento. En niños colaboradores debe realizarse por espirometría (espirómetros o neumotacógrafos) que por su sencillez y coste es la prueba principal para objetivar la obstrucción bronquial. En niños no colaboradores se utilizan otras pruebas, como la pletismografía corporal, la oscilometría por impulsos, las resistencias por oclusión o la compresión tóraco-abdominal.

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

Prueba broncodilatadora

Consiste en realizar una espirometría basal y, tras comprobar que existe un patrón obstructivo, repetirla a los 10 minutos de haber administrado un beta-adrenérgico inhalado de corta duración (salbutamol 200 mcg o equivalente). El parámetro espirométrico más empleado para valorar esta prueba es el FEV1. El PEF, al ser dependiente del esfuerzo, es menos fiable.

Hay distintos métodos o índices para expresar la respuesta broncodilatadora y, de ellos, el más utilizado es el cambio porcentual respecto al valor inicial en el FEV1; es decir: $\Delta \% = [(FEV1 \text{ post} - FEV1 \text{ pre}) / FEV1 \text{ pre}] \times 100$. Se considera positivo un incremento del FEV1 de un 12 %¹⁸ (Evidencia C).

Hiperrespuesta bronquial

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

Diagnóstico alergológico

El objetivo del diagnóstico alergológico es determinar el alergeno implicado en la patología del niño con asma o confirmar la sospecha del alergeno desencadenante puesta de manifiesto a través de la historia clínica.

La técnica fundamental en el diagnóstico alergológico son las pruebas cutáneas: *prick test* (sencilla, rápida y segura) o intradermorreacción; sin embargo en ocasiones podemos encontrar falsos positivos o negativos, siendo preciso complementar con otras técnicas diagnósticas como la determinación de IgE antigénica específica en suero (RAST o CAP system). En ocasiones puede ser necesaria la prueba de provocación bronquial específica, con el fin de llegar al diagnóstico etiológico definitivo.

TRATAMIENTO DEL EPISODIO AGUDO EN PEDIATRÍA

Consideraciones generales

– El abordaje terapéutico de la crisis aguda de asma dependerá de su gravedad.

– Existen escasos protocolos sobre el episodio agudo del lactante, basándose la utilización de fármacos en la experiencia clínica y la extrapolación de datos obtenidos de niños más mayores.

– Sería recomendable que los centros de salud dispusieran de un pulsioxímetro para mejorar la valoración de la gravedad de la crisis de asma.

– A la hora de tratar el episodio agudo debe tenerse en cuenta:

- El tiempo de evolución de la agudización.
- La medicación administrada previamente.
- El tratamiento de mantenimiento que pueda estar recibiendo.
- La existencia de enfermedades asociadas.

– Las crisis leves y moderadas pueden tratarse en Atención Primaria.

– Deberá derivarse al niño a Urgencias Hospitalarias cuando haya:

- Crisis grave.
- Sospecha de complicaciones.
- Antecedentes de crisis de alto riesgo.
- Imposibilidad de seguimiento adecuado.
- Falta de respuesta al tratamiento.

– Hay que modificar las dosis de los fármacos y los tiempos de administración en relación a la gravedad de la crisis y a la respuesta al tratamiento.

Valoración de la gravedad

En la tabla I se establece un sistema de evaluación de la gravedad del episodio agudo de asma tomado de la GINA¹⁹.

Fármacos

– β_2 adrenérgicos de acción corta. Constituyen la primera línea de tratamiento. Sus beneficios en el tratamiento de la crisis a esta edad han sido suficientemente contrastados²⁰⁻²⁹ (Evidencia B). La vía inhalatoria es la de elección por presentar una mayor efectividad con menos efectos secundarios.

– El sistema de inhalador presurizado con cámara espaciadora es tan efectivo, si no más, que los nebulizadores en el Servicio de Urgencias, siendo de elección en el tratamiento de episodio leve o moderado de asma^{27,30,31} (Evidencia B).

– Bromuro de Ipratropio. En algunos estudios se ha mostrado útil asociado a los β_2 agonistas de ac-

Tabla I
Gravedad del episodio agudo de asma*

	Leve	Moderada	Grave	Parada respiratoria inminente
Disnea	Caminando	Al hablar Lactante: llanto más suave y corto; dificultad para alimentarse	En reposo Lactante deja de comer	
	Puede tumbarse	Prefiere sentarse	Arqueado hacia adelante	
Habla	Frases largas	Frases cortas	Palabras	
Consciencia	Possible agitación	Agitación	Agitación	Confusión
Frecuencia respiratoria	Aumentada	Aumentada	A menudo > 30/min	
	Frecuencias respiratorias en niños despiertos			
	< 2 meses	< 60/min		
	2-12 meses	< 50/min		
	1-5 años	< 40/min		
	6-8 años	< 30/min		
Músculos accesorios y retracciones supraesternales	Normalmente no	Habitualmente	Habitualmente	Movimiento paradójico tóraco-abdominal
Sibilancias	Moderadas, al final de la expiración	Audibles	Generalmente audibles	Ausencia de sibilancias
Pulso lat/min	< 100	100-120	> 120	Bradicardia
	Límites normales de la frecuencia del pulso en niños			
	Lactantes	2-12 meses	< 160/min	
	Preescolares	1-2 años	< 120/min	
	Escolares	2-8 años	< 110/min	
Pulso paradójico	Ausente < 10 mmHg	Puede estar presente 10-25 mmHg	A menudo presente 20-40 mmHg	Su ausencia sugiere fatiga de los músculos respiratorios
PEF tras broncodilatador % previsto o % sobre el mejor	> 80 %	60-80 %	< 60 %	
PaO ₂ (aire ambiente) y/o PaCO ₂	Normal Prueba no necesaria < 45 mmHg	> 60 mmHg < 45 mmHg	< 60 mmHg Posible cianosis > 45 mmHg	
SaO ₂ % (aire ambiente)	> 95 %	91-95 %	< 90 %	

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

ción corta en las crisis moderadas o graves³²⁻³⁴ aunque la evidencia de su uso en lactantes es limitada y contradictoria³⁵⁻³⁷. Las dosis nebulizadas son 250 mcg/4-6 h en menores de 30 kg y 500 mcg/4-6 h en mayores 30 kg.

– *Corticoides*. Han mostrado su beneficio cuando se usan precozmente^{38,39} (Evidencia B) siendo la vía oral la de elección, sobre la parenteral^{40,41}. No existen evidencias suficientes para utilizar los corticoides inhalados en las crisis agudas⁴²⁻⁴⁴ (Evidencia B). La

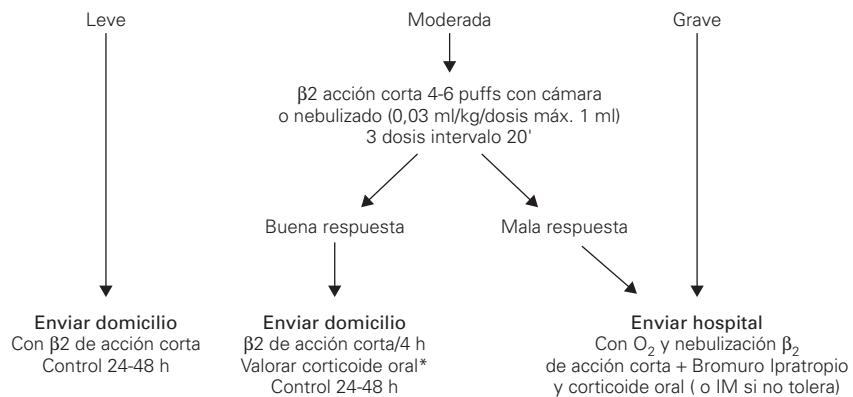


Figura 2.—Tratamiento del episodio agudo de asma en Atención Primaria.

dosis recomendada es de 1-2 mg/kg/día (máximo 60 mg) durante 3-5 días, suspendiéndose sin reducción de dosis.

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

Tratamiento en Atención Primaria

El algoritmo del tratamiento del episodio agudo de asma en Atención Primaria se recoge en la figura 2.

Tratamiento en Urgencias

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

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO EN PEDIATRÍA

El tratamiento de mantenimiento incluye la evitación de los desencadenantes (alérgenos o irritantes), el tratamiento farmacológico, el tratamiento alergológico y la educación y entrenamiento en los autocuidados. Este documento no pretende ser exhaustivo y, por tanto, para temas generales de evitación de desencadenantes, de educación o de farmacología de la medicación antiasmática se aconseja acudir a guías cortas como los protocolos promovidos por la Asociación Española de Pediatría (AEP)^{45,46} o las guías más extensas como Guía para la Atención del Niño Asmático de la SEICAP⁴⁷, Asma en Pediatría⁴⁸, Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA), o “Global Strategy for Asthma Management and Prevention” de la Global Initiative for Asthma (GINA)¹⁹.

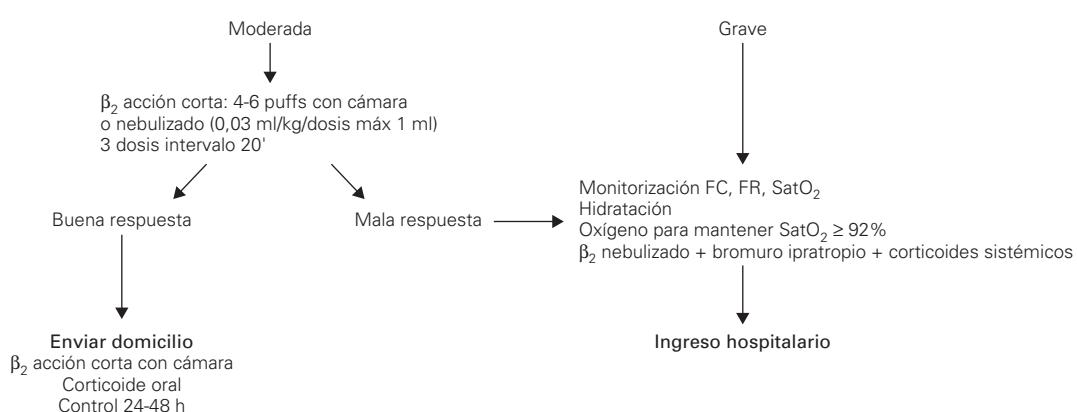


Figura 3.—Tratamiento del episodio agudo de asma en Urgencias del Hospital. (FC, frecuencia cardíaca; FR, frecuencia respiratoria; SaO₂, saturación de oxígeno.)

Tabla II**Objetivos del tratamiento del asma en la infancia (GINA)¹⁹**

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

Tabla III**Fármacos antiasmáticos en pediatría**

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

Tabla IV**Dosis equipotenciales de corticoides inhalados (mcg/día)* (Evidencia D)**

	Dosis bajas	Dosis medias	Dosis altas
Beclometasona	≤ 200	200-500	> 500
Budesonida	≤ 200	200-400	> 400
Fluticasona	≤ 100	100-250	> 250

*En niños de menos de 40 kg de peso.

Tratamiento farmacológico

– Esta sección se divide en dos apartados de acuerdo a la edad del paciente a tratar: niños de hasta 2 años y niños de más de 2 años. La mayoría de las guías se centran en el adulto aunque tengan algún apartado dedicado al niño. Ninguna especifica un tratamiento para el lactante de acuerdo con su clasificación fenotípica.

– La clasificación del asma de un niño tiene el exclusivo interés de orientar el tratamiento a elegir en un primer momento. Posteriormente deberá ser la evolución clínica y la consecución de los objetivos de control los que dicten las modificaciones del tratamiento.

– Independientemente de la clasificación de la gravedad o situación clínica del asma de un determinado paciente, el objetivo final es el buen control del asma (tabla II).

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

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

– La adición de agonistas β_2 de acción prolongada a los corticoides inhalados permite utilizar dosis menores de éstos. Estas combinaciones terapéuticas han sido extensamente probadas en adultos y niños de edad escolar^{49,50}.

– La medicación inhalada debe ser administrada por medio de los sistemas más adecuados a cada edad (véase apartado sobre sistemas de inhalación).

Inmunoterapia específica

– Un reciente meta-análisis pone de manifiesto un efecto beneficioso en términos de reducción de síntomas, de medicación de alivio y de hiperrespuesta bronquial, tanto específica como inespecífica, pero sólo cuando se utilizan extractos estandarizados biológicamente⁵¹⁻⁵⁴ (Evidencia A).

– La inmunoterapia específica puede estar indicada^{55,56} (Evidencia D):

- Asma mediada por IgE de gravedad leve o moderada. En el asma grave no debe iniciarse hasta que la gravedad de ésta se reduzca con tratamiento farmacológico.

- Cuando existe sensibilización a un único alergeno, o a un alergeno predominante, o a un grupo de alergenos con reactividad cruzada.

– La inmunoterapia específica está contraindicada^{55,56} (Evidencia D):

- En niños con inmunopatías graves o hepatopatía crónica.
- Situaciones psicosociales que no permitan un adecuado seguimiento.
- No debe iniciarse en la adolescente embarazada, aunque se pueden administrar las dosis de manteni-

miento correspondientes en pacientes que empezaron a ser tratadas antes del embarazo.

– No existe una edad mínima para la administración de la inmunoterapia específica^{55,56} (Evidencia D).

– Aunque no existen datos objetivos, se considera que el tiempo mínimo de tratamiento ha de ser de tres años y el máximo de cinco^{55,56} (Evidencia D).

– La inmunoterapia sublingual puede ser una alternativa a la subcutánea^{57,58} (Evidencia C) y no suele tener los efectos adversos sistémicos que en rarísimas ocasiones ha tenido la subcutánea⁵⁹.

– Tanto en la inmunoterapia específica subcutánea como sublingual sólo deben utilizarse extractos alérgicos que estén estandarizados biológicamente^{55,56} (Evidencia B).

– La Inmunoterapia subcutánea debe administrarse por personal entrenado. El paciente permanecerá en observación durante 30 minutos después de la inyección.

Niños de menos de 2 años

Consideraciones generales

– Muchos de los lactantes con sibilancias durante los primeros meses de vida dejarán de tener síntomas (sibilantes transitorios) con independencia del tratamiento de mantenimiento que se instaure⁶⁰.

– La mayoría de estos episodios son secundarios a infecciones virales⁸.

– La inflamación subyacente en estos casos es probablemente distinta a la del asma atópico del escolar o del adolescente⁶¹.

– Existen pocos trabajos en los que se puedan basar con seguridad los criterios de tratamiento en estas edades, por lo que –en muchos casos– habrá que iniciar un tratamiento y variarlo o interrumpirlo si no es efectivo^{29,62}.

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

- El lactante posee receptores β_2 funcionantes^{25,63}.
- Los fármacos anti-inflamatorios tanto sistémicos como tópicos poseen las mismas propiedades anti-inflamatorias en la edad de la lactancia que posteriormente.

– Los efectos secundarios de los fármacos antiasmáticos en el lactante son superponibles a los que acontecen en edades posteriores.

– Se debe tener en cuenta que en los lactantes se hace necesario un diagnóstico diferencial con otras

enfermedades como: reflujo gastro-esofágico, fibrosis quística, malformaciones broncopulmonares, inmunodeficiencias, etc.

Fármacos

– *Corticoides inhalados.* No existen suficientes trabajos en esta edad para que se puedan hacer extensivas las indicaciones de estos fármacos en edades posteriores. Sin embargo, los niños con clínica persistente de asma y con factores de riesgo de desarrollar asma persistente posterior pueden responder adecuadamente a este tratamiento⁶⁴⁻⁷⁰ (Evidencia A). Por otro lado, en los lactantes con sibilancias post-bronquiolitis o con episodios de sibilancias relacionados únicamente con infecciones virales la utilidad de los corticoides inhalados es dudosa⁷¹⁻⁷³.

– *Antileucotrienos.* no existen trabajos en estas edades. En un estudio reciente las recurrencias se retrasaron en un seguimiento de un mes tras un episodio de bronquiolitis⁷⁴. Por tanto, su utilización no está recomendada en la actualidad.

– *Agonistas β_2 de acción prolongada.* En este grupo de edad no están actualmente recomendados de forma rutinaria.

– *Asociación de agonistas β_2 de acción prolongada y corticoides inhalados.* Aún no existen trabajos en niños de estas edades y, por tanto, no están recomendados en este grupo de edad de forma rutinaria.

– Tampoco otros fármacos antiasmáticos como las cromonas o las teofilinas han demostrado su utilidad en lactantes⁷⁵⁻⁸¹.

Clasificación

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

Tratamiento

La tabla VI recoge el tratamiento de mantenimiento en el niño de menos de 2 años.

Niños de más de 2 años

Niños de 2 a 6 años

CONSIDERACIONES GENERALES

– A estas edades se solapan niños que pertenecen al grupo de asma transitoria y niños que tendrán asma persistente precoz. Otros niños comenzarán a

Tabla V**Clasificación del asma en el niño de menos de 6 años**

Episódica ocasional	Exacerbaciones infrecuentes: ≤ 1 cada 4-6 semanas o menos Intercrisis libres de síntomas
Episódica frecuente	Exacerbaciones frecuentes: > 1 cada 4-6 semanas Intercrisis: síntomas aislados que no afectan a la actividad normal diaria (llanto, risa, juego, alimentación) y al sueño
Persistente moderada	Exacerbaciones muy frecuentes. Intercrisis: síntomas frecuentes que afectan a la actividad normal diaria (llanto, risa, juego, alimentación) y al sueño
Persistente grave	Exacerbaciones contínuas. Síntomas continuos. Ritmo y actividad habitual y sueño muy alterados

Modificada de⁴⁵.

Tabla VI
Tratamiento de mantenimiento del asma en el niño de menos de 2 años

	Control de base de la enfermedad	Alivio síntomas
Episódica ocasional	No precisa	
Episódica frecuente Sin factores de riesgo	No precisa	
Con factores de riesgo	CSI dosis bajas (<i>Valorar a los 3 meses: retirar si no hay respuesta</i>)	
Persistente moderada (Antes dar este paso es preciso replantearse el diagnóstico y la adecuada administración del tratamiento)	CSI dosis medias (<i>Valorar respuesta a las 6 semanas. Retirar si no hay respuesta y si no existen factores de riesgo</i>)	ABAC a demanda
Persistente grave	CSI dosis altas Si no hay control adecuado, considerar una o varias: – Añadir ABAP – Añadir ALT – Añadir corticoides orales	

CSI: costicosteroides inhalados; ABAC: agonistas β_2 de acción corta; ABAP, agonistas β_2 de acción prolongada; ALT, antileucotrieno.

tener asma por primera vez constituyendo el grupo de asma persistente de comienzo tardío¹⁰.

– El papel de la atopía a partir de esta edad debe ser aclarado por medio de un diagnóstico alergológico

co adecuado ya que constituye el principal factor de riesgo de asma persistente⁸.

FÁRMACOS

– *Corticoides inhalados*. Su eficacia en estas edades está lo suficientemente bien contrastada como para que su utilidad no deje lugar a dudas. Es probable, sin embargo, que esa eficacia no sea igual en los niños con asma transitoria que en los niños con asma persistente^{43,62,82-92} (Evidencia A).

– *Agonistas β_2 de acción prolongada*. Aunque escasos, hay algunos ensayos clínicos que incluyen niños de estas edades, tanto con salmeterol como con formoterol, que obtienen buenos resultados con efectos secundarios superponibles a los de los agonistas de acción corta⁹³⁻⁹⁵ (Evidencia B).

– *Antileucotrienos*. También hay algunos datos de ensayos clínicos a estas edades con resultados favorables. Al igual que ocurre en edades posteriores los escasos datos de que se dispone apuntan a que estos fármacos son más eficaces mejorando parámetros subjetivos (calidad de vida) que objetivos (función pulmonar)⁹⁶⁻⁹⁸ (Evidencia B).

– *Cromonas*. Los resultados de los pocos estudios que hay en estas edades son conflictivos; unos concluyen que no tienen efecto y otros que tienen un efecto comparable a los de la metilxantinas^{75,81}.

– *La inmunoterapia específica* (si se dan las indicaciones que se especifican en el apartado dedicado a ella) puede jugar un papel en el control de la enfermedad.

CLASIFICACIÓN

La clasificación del asma en el niño de 2 a 6 años se realiza de la misma forma que en el niño menor de 2 años, tal y como de indica en la tabla V.

Niños mayores de 6 años**CONSIDERACIONES GENERALES**

– A partir de los seis años probablemente son pocos los niños afectos de sibilancias transitorias, por lo que la mayoría de estos niños sufren sibilancias persistentes bien de comienzo precoz o de comienzo tardío^{8,10,11,13}.

– El asma a esta edad se parece más al del adulto, por lo que la aproximación a su clasificación y tratamiento puede ser parecida.

FÁRMACOS

– *Corticoides inhalados*. Su eficacia no ofrece dudas^{43,62,82-92} (Evidencia A).

– *Agonistas β_2 de acción prolongada*. Existen varios ensayos clínicos en niños de estas edades, tanto

Tabla VII
Clasificación del asma en el niños mayores de 6 años⁴⁵

	Exacerbaciones	Síntomas con ejercicio	Función pulmonar
Episódica ocasional	Infrecuentes. 1 cada 4-6 semanas o menos	Sibilancias leves ocasionales tras ejercicio intenso	FEV1 > 80 % Variabilidad PEF < 20 %
Episódica frecuente	Frecuentes. > 1 cada 4-6 semanas	Sibilancias > 1 vez a la semana tras ejercicio moderado	FEV1 > 80 % Variabilidad PEF < 20 % Prueba ejercicio positiva
Persistente moderada	Frecuentes. Síntomas frecuentes intercrisis que afectan a la actividad normal diaria y al sueño	Sibilancias > 1 vez a la semana tras ejercicio mínimo	FEV1 > 70 % y < 80 % Variabilidad PEF > 20 % y ≤ 30 %
Persistente grave	Frecuentes. Síntomas continuos. Ritmo y actividad habitual y sueño muy alterados	Sibilancias frecuentes ante ejercicio mínimo	FEV1 < 70 % Variabilidad PEF > 30 %

con salmeterol como con formoterol, que obtienen buenos resultados con efectos secundarios superponibles a los de los agonistas de acción corta. Existen datos de su papel en el control del asma en terapia combinada con corticoides inhalados en esta edad^{49,50,95,99,100} (Evidencia A).

– *Antileucotrienos.* Hay datos suficientes de su efectividad en estas edades, aunque su capacidad antiinflamatoria es menor que la de los corticoides inhalados. La dimensión de su efecto como ahorradores de corticoides está por determinar^{98,101-103} (Evidencia A).

– *Cromonas.* Una reciente revisión sistemática de 24 ensayos clínicos concluye que en tratamiento a largo plazo, el efecto del cromoglicato sódico no es mejor que el del placebo, por lo que su utilización es actualmente dudosa¹⁰⁴ (Evidencia A).

CLASIFICACIÓN

La clasificación del asma en el niño de más de 6 años se refleja en la tabla VII.

Tratamiento

La tabla VIII recoge el tratamiento de mantenimiento del niño de más de 6 años.

SISTEMAS DE INHALACIÓN

Consideraciones generales

– La cantidad de fármaco que se administra a un niño con asma dependerá del tipo de medicación, el

Tabla VIII
Tratamiento de mantenimiento del niño de más de 6 años

	Control de base de la enfermedad		Alivio síntomas
	Elección	Alternativa	
Episódica ocasional	No precisa		
Episódica frecuente	CSI dosis bajas IT*	ALT Cromonas(?)	
Persistente moderada	CSI dosis medias + ABAP IT*	CSI dosis medias + ALT	ABAC a demanda
Persistente grave	CSI dosis altas + ABAP Si no hay control adecuado, considerar una o varias: – Aumentar dosis CSI – Añadir ALT – Añadir corticoides orales		

*Considerar en el caso de que se cumplan los criterios definidos en el apartado “Inmunoterapia específica”.

CSI, costicosteroides inhalados; ABAC, agonistas β_2 de acción corta; ABAP, agonistas β_2 de acción prolongada; ALT, antileucotrieno; IT: inmunoterapia.

sistema de inhalación, las características del paciente y de la interacción entre estos factores.

– De las diferentes vías de administración de fármacos de que disponemos, actualmente la vía inhalatoria es la de elección^{105,106} (aunque no todos los fármacos antiasmáticos están disponibles por esta vía, como los antileucotrienos y las metil-xantinas).

Tabla IX
Sistemas de inhalación en niños¹⁸

	Elección	Alternativa
< 4 años	Inhalador presurizado con cámara y mascarilla facial	Nebulizador con mascarilla facial
4-6 años	Inhalador presurizado con cámara espaciadora	Nebulizador con mascarilla facial
> 6 años	Inhalador de polvo seco Inhalador presurizado con cámara espaciadora	Nebulizador con boquilla Inhalador presurizado activado por inspiración

*En niños entre 5 y 12 años de edad no hay diferencia significativa en cuanto a efectividad, entre el inhalador presurizado con cámara y el inhalador de polvo seco¹¹⁷ (Evidencia A).

– La prescripción de cualquier sistema de inhalación debe hacerse solamente después de que el niño y sus padres hayan recibido entrenamiento en su uso y hayan demostrado una técnica satisfactoria (Evidencia B).

– La reevaluación de la técnica debe formar parte de las visitas clínicas de control.

– En niños de 0 a 5 años existe poca o ninguna evidencia en la que basar las recomendaciones que se indican.

– En general, y a priori, la edad es la que nos orientará a utilizar un tipo de sistema u otro, y la franja divisoria se sitúa entre los 4 y 6 años¹⁰⁷ (tabla IX).

Inhaladores presurizados

Los problemas habituales con la técnica de administración provocan que más del 50 % de los niños que reciben tratamiento con un inhalador presurizado con aplicación directa (sin cámara) obtengan mucho menos beneficio que con otros sistemas¹⁰⁸. Por tanto, los inhaladores presurizados con aplicación directa a la boca NO se deben utilizar durante la infancia; deben utilizarse siempre con cámaras espaciadoras.

Cámaras espaciadoras

La utilización de una cámara espaciadora con un inhalador presurizado soluciona el problema de la coordinación, disminuye la impactación orofaríngea y mejora la distribución y cantidad de fármaco que llega al árbol bronquial¹⁰⁹ (Evidencia A). Su utilización con corticoides inhalados disminuye la biodisponibili-

dad sistémica de estos y el riesgo de efectos sistémicos¹¹⁰ (Evidencia B).

Hasta los 4 años se recomiendan cámaras de volumen pequeño, que son las que ya llevan acoplada una mascarilla facial. La respiración nasal que se produce en estos casos disminuye de forma importante el depósito pulmonar¹¹¹, por ello, a partir de los 4 años de edad, en cuanto sea posible y colaboren de forma adecuada, hay que pasar a una cámara de volumen grande y sin mascarilla^{112,113}.

Inhaladores de polvo seco

Los inhaladores de polvo seco no contienen propelentes, las dosis son homogéneas, la técnica de inhalación es más fácil que con el inhalador presurizado, y son de tamaño pequeño y manejable, lo que facilita que el niño lo lleve consigo en sus actividades. El depósito pulmonar es superior al que produce el inhalador presurizado pero los resultados son similares cuando éste se utiliza con cámara espaciadora.

La cantidad de fármaco que queda impactada en la orofaringe es superior a la de los inhaladores presurizados con cámara de inhalación pero inferior a la que se produce con los inhaladores presurizados sin cámara^{114,115}. El riesgo de efectos secundarios aumenta con la deposición orofaríngea. Los más utilizados son los de sistema multidosis (Accuhaler y Turbuhaler). Con ambos sistemas es suficiente un flujo inspiratorio de 30 L/min. Estos dispositivos se recomiendan a partir de los 5-6 años de edad.

Nebulizadores

En la actualidad el uso de los nebulizadores en el domicilio para el tratamiento de mantenimiento queda restringido a casos especiales¹¹⁶, y los tipo "jet" con fuente de oxígeno, sólo para los servicios de urgencias.

RELACIÓN ENTRE ATENCIÓN PRIMARIA Y ESPECIALIZADA

1. La atención al niño asmático debe llevarse a cabo de forma coordinada entre Atención Primaria y Especializada.
2. Cada área sanitaria necesitará concretar esta coordinación de acuerdo con los recursos que existan en ella.
3. La organización de planes de atención al niño asmático deberá llevarse a cabo contando con Atención Primaria y Especializada.

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

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

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

- Necesite un diagnóstico alergológico y/o funcional.

- No pueda controlar el asma adecuadamente.

- Se den circunstancias personales y/o familiares del niño que lo aconsejen.

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

- Hará un diagnóstico funcional/alergológico del que informará al pediatra de atención primaria.

- Recomendará unas pautas de tratamiento que el pediatra de atención primaria procurará seguir teniendo en cuenta la meta de control de la enfermedad.

5. La espirometría forzada con prueba de broncodilatación puede ser una técnica útil en Pediatría de Atención Primaria tanto para el diagnóstico como para el seguimiento del niño asmático. Sin embargo para la realización de estas pruebas se requiere un entrenamiento adecuado. Deberá ponerse en marcha algún sistema de adiestramiento para que los pediatras que dispongan de tiempo y lo deseen puedan ser entrenados correctamente en estas técnicas en las Unidades de Neumología o Alergía Pediátricas correspondientes. Este hecho, además, creará una relación fluida entre esos pediatras y su Unidad de referencia.

6. El Phadiatop podría ser útil como orientación alergológica en Atención Primaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Asthma: a follow up statement from an international paediatric asthma consensus group. *Arch Dis Child* 1992;67:240-48.
2. Warner JO, Naspitz CK. Third International Pediatric Consensus statement on the management of childhood asthma. International Pediatric Asthma Consensus Group. *Pediatr Pulmonol* 1998;25:1-17.
3. Halonen M, Stern DA, Lohman C, Wright AL, Brown MA, Martinez FD. Two subphenotypes of childhood asthma that differ in maternal and paternal influences on asthma risk. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:564-70.
4. Kozyrskyj AL, Mustard CA, Becker AB. Childhood wheezing syndromes and healthcare data. *Pediatr Pulmonol* 2003;36:131-6.
5. Kurukulaaratchy RJ, Fenn MH, Waterhouse LM, Matthews SM, Holgate ST, Arshad SH. Characterization of wheezing phenotypes in the first 10 years of life. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:573-8.
6. London SJ, James GW, Avol E, Rappaport EB, Peters JM. Family history and the risk of early-onset persistent, early-onset transient, and late-onset asthma. *Epidemiology* 2001; 12:577-83.
7. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995; 332: 133-8.
8. Martinez FD. What have we learned from the Tucson Children's Respiratory Study? *Paediatr Respir Rev* 2002;3:193-7.
9. Najafi N, Demanet C, Dab I, De Waele M, Malfroot A. Differential cytology of bronchoalveolar lavage fluid in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 2003;35:302-8.
10. Stein RT, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Lombardi E, Taussig L et al. Peak flow variability, methacholine responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. *Thorax* 1997;52:946-52.
11. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999;354:541-5.
12. Stevenson EC, Turner G, Heaney LG, Schock BC, Taylor R, Gallagher T et al. Bronchoalveolar lavage findings suggest two different forms of childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1997; 27:1027-35.
13. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:661-75.
14. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162: 1403-6.
15. Kulig M, Bergmann R, Klettke U, Wahn V, Tacke U, Wahn U. Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:1173-9.
16. Sasai K, Furukawa S, Muto T, Baba M, Yabuta K, Fukuyatari Y. Early detection of specific IgE antibody against house dust mite in children at risk of allergic disease. *J Pediatr* 1996;128:834-40.
17. Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, Arshad SH. Egg allergy in infancy predicts respiratory allergic disease by 4 years of age. *Pediatr Allergy Immunol* 2000;11:162-7.
18. Plaza Moral V, Álvarez Gutierrez FJ, Casán Clará P, Cobos Barruso N, López Viña A, Llauger Roselló MA et al. Guía española para el manejo del asma (GEMA). 2003;39(Supl. 15). *Arch bronconeumol* 2003;39(Supl. 15):1-42.
19. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. National Institutes of Health National Heart, Lung, and Blood Institute 2002; Bethesda (Maryland, USA).
20. Bentur L, Canny GJ, Shields MD, Kerem E, Schuh S, Reisman JJ et al. Controlled trial of nebulized albuterol in children younger than 2 years of age with acute asthma. *Pediatrics* 1992;89:133-7.
21. Kraemer R, Graf BU, Casaulta AC, Weder M, Birrer P. Clinical and physiological improvement after inhalation of low-dose beclomethasone dipropionate and salbutamol in wheezy infants. *Respiration* 1997;64:342-9.
22. Fox GF, Marsh MJ, Milner AD. Treatment of recurrent acute wheezing episodes in infancy with oral salbutamol and prednisolone. *Eur J Pediatr* 1996;155:512-6.
23. Prendiville A, Green S, Silverman M. Bronchial responsiveness to histamine in wheezy infants. *Thorax* 1987;42:92-9.
24. Prendiville A, Green S, Silverman M. Paradoxical response to nebulised salbutamol in wheezy infants, assessed by partial expiratory flow-volume curves. *Thorax* 1987;42:86-91.
25. Prendiville A, Green S, Silverman M. Airway responsiveness in wheezy infants: evidence for functional beta adrenergic receptors. *Thorax* 1987;42:100-4.

26. Ray MS, Singh V. Comparison of nebulized adrenaline versus salbutamol in wheeze associated respiratory tract infection in infants. *Indian Pediatr* 2002;39:12-22.
27. Delgado A, Chou KJ, Silver EJ, Crain EF. Nebulizers vs metered-dose inhalers with spacers for bronchodilator therapy to treat wheezing in children aged 2 to 24 months in a pediatric emergency department. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157:76-80.
28. Hofhuis W, van der Wiel EC, Tiddens HA, Brinkhorst G, Holland WP, de Jongste JC et al. Bronchodilation in infants with malacia or recurrent wheeze. *Arch Dis Child* 2003;88:246-9.
29. Chavasse R, Seddon P, Bara A, McKean M. Short acting beta agonists for recurrent wheeze in children under 2 years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD002873.
30. Rubilar L, Castro-Rodriguez JA, Girardi G. Randomized trial of salbutamol via metered-dose inhaler with spacer versus nebulizer for acute wheezing in children less than 2 years of age. *Pediatr Pulmonol* 2000;29:264-9.
31. Wildhaber JH, Devadason SG, Hayden MJ, Eber E, Summers QA, LeSouef PN. Aerosol delivery to wheezy infants: a comparison between a nebulizer and two small volume spacers. *Pediatr Pulmonol* 1997;23:212-6.
32. Benito Fernandez J, Mintegui Raso S, Sanchez Echaniz J, Vazquez Ronco MA, Pijoan Zubizarreta JI. Eficacia de la administración precoz de bromuro de ipratropio nebulizado en niños con crisis de asma. *An Esp Pediatr* 2000;53:217-22.
33. Zorc JJ, Pusic MV, Ogborn CJ, Lebet R, Duggan AK. Ipratropium bromide added to asthma treatment in the pediatric emergency department. *Pediatrics* 1999;103:748-52.
34. Qureshi F, Pestian J, Davis P, Zaritsky A. Effect of nebulized ipratropium on the hospitalization rates of children with asthma. *N Engl J Med* 1998;339:1030-5.
35. Everard ML, Bara A, Kurian M, Elliott TM, Ducharme F. Anticholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD001279.
36. Goggin N, Macarthur C, Parkin PC. Randomized trial of the addition of ipratropium bromide to albuterol and corticosteroid therapy in children hospitalized because of an acute asthma exacerbation. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:1329-34.
37. Craven D, Kercsmar CM, Myers TR, O'riordan MA, Golonka G, Moore S. Ipratropium bromide plus nebulized albuterol for the treatment of hospitalized children with acute asthma. *J Pediatr* 2001;138:51-8.
38. Tal A, Levy N, Bearman JE. Methylprednisolone therapy for acute asthma in infants and toddlers: a controlled clinical trial. *Pediatrics* 1990;86:350-6.
39. Daugbjerg P, Brenoe E, Forchhammer H, Frederiksen B, Glazowski MJ, Ibsen KK et al. A comparison between nebulized terbutaline, nebulized corticosteroid and systemic corticosteroid for acute wheezing in children up to 18 months of age. *Acta Paediatr* 1993;82:547-51.
40. Becker JM, Arora A, Scarfone RJ, Spector ND, Fontana-Penn ME, Gracely E et al. Oral versus intravenous corticosteroids in children hospitalized with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:586-90.
41. Barnett PL, Caputo GL, Baskin M, Kuppermann N. Intravenous versus oral corticosteroids in the management of acute asthma in children. *Ann Emerg Med* 1997;29:212-7.
42. Scarfone RJ, Fuchs SM, Nager AL, Shane SA. Controlled trial of oral prednisone in the emergency department treatment of children with acute asthma. *Pediatrics* 1993;92:513-8.
43. Schuh S, Reisman J, Alshehri M, Dupuis A, Corey M, Arseneault R et al. A comparison of inhaled fluticasone and oral prednisone for children with severe acute asthma. *N Engl J Med* 2000;343:689-94.
44. Nakanishi AK, Klasner AK, Rubin BK. A randomized controlled trial of inhaled flunisolide in the management of acute asthma in children. *Chest* 2003;124:790-4.
45. Escribano Montaner A, Ibero Iborra M, Garde Garde J, artner S, illa Asensi J, erez Frías J. Protocolos terapéuticos en asma infantil. En: *Protocolos Diagnóstico-terapéuticos AEP. Neumología y Alergia*. Madrid: Asociación Española de Pediatría, 2003; p. 187-210.
46. Ibero Iborra M, Escribano Montaner A, Sirvent Gómez J, García Hernandez G, Martínez Gimeno A, Fernández Benítez M. Protocolos diagnósticos en asma bronquial. En: *Protocolos Diagnóstico-terapéuticos AEP. Neumología y Alergia*. Madrid: Asociación Española de Pediatría, 2003; p. 171-86.
47. Comité de asma de la SEICAP. Guía para la atención del niño asmático. Protocolo diagnóstico y terapéutico del asma infantil. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2000;28:1-63.
48. Garcia-Marcos L, Garde Garde J, Escribano Montaner A, Malmierca Sánchez, F. Asma en Pediatría. Barcelona: Edipharma, 2002.
49. Tal A, Simon G, Vermeulen JH, Petru V, Cobos N, Everard ML et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler versus inhaled corticosteroids alone in the treatment of asthma. *Pediatr Pulmonol* 2002;34:342-50.
50. Van den Berg NJ, Ossip MS, Hederos CA, Anttila H, Ribeiro BL, Davies PI. Salmeterol/fluticasone propionate (50/100 microg) in combination in a Diskus inhaler (Seretide) is effective and safe in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2000;30: 97-105.
51. Abramson M, Puy R, Weiner J. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:CD001186.
52. Abramson M, Puy R, Weiner J. Immunotherapy in asthma: an updated systematic review. *Allergy* 1999;54:1022-41.
53. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001186.
54. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:969-74.
55. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:558-62.
56. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ, Alvarez-Cuesta E, Canonica GW, Chapman MD et al. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. World Health Organization. American academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:401-5.
57. Canonica GW, Passalacqua G. Noninjection routes for immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:437-48.
58. Wilson DR, Torres LI, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD002893.
59. Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, Bukantz SC. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:660-77.
60. Martinez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. *Pediatrics* 2002;109:362-7.
61. Bisgaard H. Persistent wheezing in very young preschool children reflects lower respiratory inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1290-1.
62. McKean M, Ducharme F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001107.
63. Reinhardt D, Zehmisch T, Becker B, Nagel-Hiemke M. Age-dependency of alpha- and beta-adrenoceptors on thrombocytes and lymphocytes of asthmatic and nonasthmatic children. *Eur J Pediatr* 1984;142:111-6.
64. Bisgaard H, Munck SL, Nielsen JP, Petersen W, Ohlsson SV. Inhaled budesonide for treatment of recurrent wheezing in early childhood. *Lancet* 1990;336:649-51.
65. Bisgaard H, Gillies J, Groenewald M, Maden C. The effect of inhaled fluticasone propionate in the treatment of young asth-

- matic children: a dose comparison study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:126-31.
66. Connell GJ, Warde C, Wooler E, Lenney W. Use of budesonide in severe asthmatics aged 1-3 years. *Arch Dis Child* 1993;69:351-5.
 67. de Blic J, Delacourt C, Le Bourgeois M, Mahut B, Ostinelli J, Caswell C et al. Efficacy of nebulized budesonide in treatment of severe infantile asthma: a double-blind study. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:14-20.
 68. Gleeson JG, Price JF. Controlled trial of budesonide given by the nebuhaler in preschool children with asthma. *BMJ* 1988;297:163-6.
 69. Noble V, Ruggins NR, Everard ML, Milner AD. Inhaled budesonide for chronic wheezing under 18 months of age. *Arch Dis Child* 1992;67:285-8.
 70. Teper AM, Colom AJ, Kofman CD, Maffey AF, Vidaurreta SM, Bergada I. Effects of inhaled fluticasone propionate in children less than 2 years old with recurrent wheezing. *Pediatr Pulmonol* 2004;37:111-5.
 71. Fox GF, Everard ML, Marsh MJ, Milner AD. Randomised controlled trial of budesonide for the prevention of post-bronchiolitis wheezing. *Arch Dis Child* 1999;80:343-7.
 72. Kajosaari M, Syvanen P, Forars M, Juntunen-Backman K. Inhaled corticosteroids during and after respiratory syncytial virus-bronchiolitis may decrease subsequent asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2000;11:198-202.
 73. Reijonen T, Korppi M, Kuikka L, Remes K. Anti-inflammatory therapy reduces wheezing after bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;150:512-7.
 74. Bisgaard H. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:379-83.
 75. Glass J, Archer LN, Adams W, Simpson H. Nebulised cromoglycate, theophylline, and placebo in preschool asthmatic children. *Arch Dis Child* 1981;56:648-51.
 76. Bertelsen A, Andersen JB, Busch P, Daugbjerg P, Friis B, Hansen L et al. Nebulised sodium cromoglycate in the treatment of wheezy bronchitis. A multicentre double-blind placebo controlled study. *Allergy* 1986;41:266-70.
 77. Conway SP, Housby WT. Slow release theophylline in preschool asthmatics. *Arch Dis Child* 1986;61:1024-6.
 78. Furfaro S, Spier S, Drblík SP, Turgeon JP, Robert M. Efficacy of cromoglycate in persistently wheezing infants. *Arch Dis Child* 1994;71:331-4.
 79. Tasche MJ, van der Wouden JC, Uijen JH, Ponsioen BP, Bernsen RM, Suijlekom-Smit LW et al. Randomised placebo-controlled trial of inhaled sodium cromoglycate in 1-4-year-old children with moderate asthma. *Lancet* 1997;350:1060-4.
 80. Geller-Bernstein C, Levin S. Nebulised sodium cromoglycate in the treatment of wheezy bronchitis in infants and young children. *Respiration* 1982;43:294-8.
 81. Cogswell JJ, Simpkiss MJ. Nebulised sodium cromoglycate in recurrently wheezy preschool children. *Arch Dis Child* 1985;60:736-8.
 82. Baran D. A comparison of inhaled budesonide and beclometasone dipropionate in childhood asthma. *Br J Dis Chest* 1987;81:170-5.
 83. Price JF, Weller PH. Comparison of fluticasone propionate and sodium cromoglycate for the treatment of childhood asthma (an open parallel group study). *Respir Med* 1995;89:363-8.
 84. Petersen W, Karup-Pedersen F, Friis B, Howitz P, Nielsen F, Stromquist LH. Sodium cromoglycate as a replacement for inhaled corticosteroids in mild-to-moderate childhood asthma. *Allergy* 1996;51:870-5.
 85. Peden DB, Berger WE, Noonan MJ, Thomas MR, Hendricks VL, Hamedani AG et al. Inhaled fluticasone propionate delivered by means of two different multidose powder inhalers is effective and safe in a large pediatric population with persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:32-8.
 86. Baker JW, Mellon M, Wald J, Welch M, Cruz-Rivera M, Walton-Bowen K. A multiple-dosing, placebo-controlled study of budesonide inhalation suspension given once or twice daily for treatment of persistent asthma in young children and infants. *Pediatrics* 1999;103:414-21.
 87. Ferguson AC, Spier S, Manjra A, Versteegh FG, Mark S, Zhang P. Efficacy and safety of high-dose inhaled steroids in children with asthma: a comparison of fluticasone propionate with budesonide. *J Pediatr* 1999;134:422-7.
 88. Mellon M. Efficacy of budesonide inhalation suspension in infants and young children with persistent asthma. Budesonide Inhalation Suspension Study Group. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:191-9.
 89. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. The Childhood Asthma Management Program Research Group. *N Engl J Med* 2000;343:1054-63.
 90. Nielsen KG, Bisgaard H. The effect of inhaled budesonide on symptoms, lung function, and cold air and methacholine responsiveness in 2- to 5-year-old asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1500-6.
 91. Arends HG, Kamps AW, Brackel HJ, Mulder PG, Vermue NA, van der Ent CK. Children with mild asthma: do they benefit from inhaled corticosteroids? *Eur Respir J* 2002;20:1470-5.
 92. Verona E, Petrov D, Cserhati E, Hofman J, Geppe N, Medley H et al. Fluticasone propionate in asthma: a long term dose comparison study. *Arch Dis Child* 2003;88:503-9.
 93. Ortiz G, Menendez R. The effects of inhaled albuterol and salmeterol in 2- to 5-year-old asthmatic children as measured by impulse oscillometry. *J Asthma* 2002;39:531-6.
 94. Primhak RA, Smith CM, Yong SC, Wach R, Kurian M, Brown R et al. The bronchoprotective effect of inhaled salmeterol in preschool children: a dose-ranging study. *Eur Respir J* 1999;13:78-81.
 95. Lenney W, Pedersen S, Boner AL, Ebbutt A, Jenkins MM. Efficacy and safety of salmeterol in childhood asthma. *Eur J Pediatr* 1995;154:983-90.
 96. Bisgaard H, Nielsen KG. Bronchoprotection with a leukotriene receptor antagonist in asthmatic preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:187-90.
 97. 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:E48.
 98. Meyer KA, Arduino JM, Santanello NC, Knorr BA, Bisgaard H. Response to montelukast among subgroups of children aged 2 to 14 years with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:757-62.
 99. Russell G, Williams DA, Weller P, Price JF. Salmeterol xinafoate in children on high dose inhaled steroids. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;75:423-8.
 100. Bensch G, Berger WE, Blokhin BM, Socolovsky AL, Thomson MH, Till MD et al. One-year efficacy and safety of inhaled formoterol dry powder in children with persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:180-90.
 101. Pearlman DS, Lampl KL, Dowling PJ, Jr., Miller CJ, Bonuccelli CM. Effectiveness and tolerability of zafirlukast for the treatment of asthma in children. *Clin Ther* 2000;22:732-7.
 102. Knorr B, Matz J, Bernstein JA, Nguyen H, Seidenberg BC, Reiss TF et al. Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-year-old children: a randomized, double-blind trial. Pediatric Montelukast Study Group. *JAMA* 1998;279:1181-6.
 103. Simons FE, Villa JR, Lee BW, Teper AM, Lytle B, Aristizabal G et al. Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma: a randomized, double-blind, crossover study. *J Pediatr* 2001;138:694-8.
 104. van der Wouden JC, Tasche MJ, Bernsen RM, Uijen JH, de Jongste JC, Ducharme FM. Inhaled sodium cromoglycate for asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD002173.

105. Newman SP, Clarke SW. Therapeutic aerosols 1—physical and practical considerations. *Thorax* 1983;38:881-6.
106. Clarke SW, Newman SP. Therapeutic aerosols 2—Drugs available by the inhaled route. *Thorax* 1984;39:1-7.
107. O'Callaghan C, Barry PW. How to choose delivery devices for asthma. *Arch Dis Child* 2000;82:185-7.
108. Pedersen S, Frost L, Arnfred T. Errors in inhalation technique and efficiency in inhaler use in asthmatic children. *Allergy* 1986;41:118-24.
109. Pauwels R, Newman S, Borgstrom L. Airway deposition and airway effects of antiasthma drugs delivered from metered-dose inhalers. *Eur Respir J* 1997;10:2127-38.
110. Brown PH, Greening AP, Crompton GK. Large volume spacer devices and the influence of high dose beclomethasone dipropionate on hypothalamo-pituitary-adrenal axis function. *Thorax* 1993;48:233-8.
111. Lowenthal D, Kattan M. Facemasks versus mouthpieces for aerosol treatment of asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 1992;14:192-6.
112. Sánchez Jiménez J, Gairi J, Miró X, Cobos N. Tractament inhalatori en el nen. Dispositius i tècniques d'administració en nens menors de 5 anys (I). *Pediatr Catalana* 1998;58:89-97.
113. Sánchez Jiménez J, Gairi J, Miró X, Cobos N. Tractament inhalatori en el nen. Dispositius i tècniques d'administració en nens de més de 5 anys (II). *Pediatr Catalana* 1998;58:231-51.
114. Taburet AM, Schmit B. Pharmacokinetic optimisation of asthma treatment. *Clin Pharmacokinet* 1994;26:396-418.
115. Bisgaard H, Klug B, Sumby BS, Burnell PK. Fine particle mass from the Diskus inhaler and Turbuhaler inhaler in children with asthma. *Eur Respir J* 1998;11:1111-5.
116. Newhouse MT. Asthma therapy with aerosols: are nebulizers obsolete? A continuing controversy. *J Pediatr* 1999;135:5-8.
117. Ram FS, Wright J, Brocklebank D, White JE. Systematic review of clinical effectiveness of pressurised metered dose inhalers versus other hand held inhaler devices for delivering beta (2) agonists bronchodilators in asthma. *BMJ* 2001; 323: 901-905.