

¿Podemos facilitar que el niño asmático se convierta en un adulto libre de esta enfermedad?

L. Bamonde Rodríguez^a, L. Garnelo Suárez^b

Grupo de Vías Respiratorias AEPap (GVR-AEPap).

^aPediatra, Jefe de Servicio, CS O Grove.

^bPediatra, Jefe de Servicio, CS Pintor Colmeiro.

Pontevedra.

Rev Pediatr Aten Primaria. 2005;7 Supl 2:S151-165

Luis Bamonde Rodríguez, Luis.Bamonde.Rodriguez@sergas.es

Resumen

La evolución del asma del niño al adulto es analizada desde la perspectiva de los estudios longitudinales, que nos han mostrado distintos aspectos y grupos en su comportamiento a lo largo del tiempo. Se analizan distintos factores de riesgo así como la posibilidad de modificación, en base a los tratamientos actuales, de los mismos y de la inflamación/remodelación que se produce en los distintos tipos de asma.

Palabras clave: Asma, Niño, Adulto.

Abstract

The evolution of asthma from the child to the adult is discussed from de point of view of the longitudinal studies, which has shown us the different faces and groups and his evolution through the time. Risk factors and the possibility of modification of the inflammation/remodeling of the bronchial epithelium are discussed.

Key words: Asthma, Child, Adult.

¿Podemos facilitar que el niño asmático se convierta en un adulto libre de esta enfermedad?

Para aproximarnos a tan ambiciosa pregunta, lo primero que proponemos es un resumen de la historia natural de la enfermedad y de los mecanismos etiopatogénicos determinantes del asma y susceptibles de ser modificados.

La historia natural del asma se refiere al comportamiento del asma en el tiempo, a lo largo de la vida de un hipotético caso de asma desde la infancia a la edad adulta. Lo que ocurre es que la complejidad del asma y la existencia de múltiples fenotipos asmáticos nos dificultan seriamente el poder aplicar de forma genérica los conocimientos de la

evolución de determinados grupos de estudio a un individuo concreto, existen múltiples factores genético-ambientales que condicionan los distintos escenarios y posibles factores de riesgo en la vida de un individuo, en cuanto a su probabilidad de desarrollar asma y, una vez que se padece, para predecir la evolución en el tiempo de dicho paciente.

Los conocimientos de que disponemos en gran medida proceden de los estudios de cohortes longitudinales¹⁻² de base poblacional como el *Melbourne Epidemiological Study of childhood asthma*, el *Tucson Children's respiratory study*, la *National Birth British Cohort*.

Un dato que se repite en los estudios es que el asma frecuentemente comienza en la infancia y en muchas ocasiones en edades tempranas. Los episodios de sibilancias y disnea antes de los 2 años de edad son frecuentes, de tal modo que un tercio de los niños han presentado al menos uno antes de los 24 meses. Suelen estar asociados a infecciones víricas y no suponen de por sí un indicador pronóstico de asma, dado que hasta un 60% de dichos niños acabarán por superar sus problemas respiratorios y no tendrán asma en el futuro.

Del conjunto de estudios longitudinales, explicados más exhaustivamente en

otro capítulo de este monográfico, podríamos resumir que los niños que comienzan con sibilancias desde la primera infancia tienen varias posibilidades de evolución:

- Un primer grupo variable, entre el 30 y el 75% de los niños, está libre de síntomas en la edad adulta.
- Un segundo grupo prolonga los episodios de sibilancias hasta la adolescencia, para ceder y poder en algunos casos reaparecer en la edad adulta.
- Un tercer grupo que prolonga sus síntomas desde la infancia hasta la edad adulta.

Estos grupos se corresponden con los tres fenotipos de asma generalmente aceptados: sibilante temprano transitario, sibilante persistente no atópico y sibilante asma atópica.

De ellos el grupo que nos preocupa es el último en cuanto a que se asocia con asma persistente. Este subgrupo puede iniciar sus síntomas en cualquier momento de la infancia, aunque el 50% lo hace antes de los 3 años de edad. La característica fundamental es la presencia de atopía, tanto a nivel personal como familiar, típicamente presentan sensibilización precoz a alérgenos, lo que no es obstáculo para que las infecciones víricas se comporten como desencadenantes, pero en el tiempo cada vez es más

clara la presencia de síntomas relacionados con la exposición alérgica.

El pronóstico es peor cuando el niño tiene atopía y existen antecedentes de asma en los padres. Se han desarrollado, sobre todo a partir de la cohorte de Tucson, distintas escalas como la de F. Martínez en 1999 y en la actualidad, del mismo grupo, el índice predictivo de asma (IPA), publicado³ por Castro-Rodríguez en 2000, en las que se intenta evaluar el riesgo de desarrollar asma persistente según criterios clínicos, pero aun así la sensibilidad (16%), especificidad (97%) y el valor predictivo positivo (77%) de las mismas no son óptimos.

Un aspecto que debemos tener en cuenta en la cohorte de Tucson es que presenta como alérgeno principal la alternaria, situación en este punto no superponible a nuestra realidad en la mayor parte del Estado.

Además de la atopía y de la gravedad del asma, la hiperreactividad bronquial y la exposición al humo de tabaco se

han asociado como factores de riesgo para la persistencia del asma. En el debut del asma en la adolescencia se detectan como factores de riesgo el sexo femenino, la rinoconjuntivitis alérgica concomitante y el tabaquismo activo.

Existe un subgrupo en la serie de Tucson de niñas con obesidad entre los 6 y los 11 años de edad, que tienen 7,1 más probabilidades de desarrollar asma entre los 11 y los 13 años así como hiperreactividad bronquial.

Determinantes del asma

Existen múltiples factores implicados en el desarrollo y progresión del asma. El peso específico de cada uno de ellos varía entre personas y deberíamos hablar de una combinación de factores, entre los cuales podríamos destacar:

- Genética
- Atopia
- Factores ambientales: exposición a alérgenos inhalados, tabaco, alimentos, lactancia.
- Otros: sexo, edad materna.

Índice predictivo de asma (IPA)³

Criterio mayor	Criterio menor
1. Asma de un progenitor (DM). 2. Dermatitis atópica (DM).	1. Rinitis alérgica (DM). 2. Sibilancias sin resfriado previo. 3. Eosinofilia (> 4%) en el primer año de vida.

DM = Diagnóstico médico. Adaptado de Castro-Rodríguez, y cols.

Genética⁴⁻⁵: existen múltiples estudios en los que se pone de manifiesto el carácter hereditario del asma. De entre los estudios con gemelos el más claro es el clásico de Duffy, que, con 3.898 pares de gemelos en Australia, puso de manifiesto que la correlación para el asma entre gemelos monocigóticos es del 65%, mientras que en los dicigóticos era del 25%. Entre los monocigóticos hay diferencias entre los niños y las niñas, siendo mayor la correlación entre los niños (75% frente a 60%). En este estudio se estima la heredabilidad del asma entre un 60 y un 70%, lo que es concordante con estudios posteriores. Hoy en día se considera como una enfermedad poligénica de expresión variable y en la cual los factores ambientales juegan un papel determinante.

Por otro lado la existencia de asma en los padres se asocia con una mayor precocidad en la presencia de sibilancias y una mayor tendencia a la afectación de la función pulmonar a los 6 años⁶.

La existencia de asma en la familia se ha asociado a una mayor presencia de hiperreactividad bronquial en edades tan tempranas como el mes de vida.

Aunque en algún trabajo se ha asociado una disminución del asma en los niños que acudían a guardería en el primer año de vida, dicha diferencia no

se observa en los casos en los que existe el antecedente de una madre con asma⁷.

Atopia: entendida como un proceso genéticamente determinado que se define como una tendencia personal o familiar a producir anticuerpos IgE en respuesta a dosis bajas de alérgenos y que clínicamente se expresa por rinoconjuntivitis, dermatitis atópica y/o asma.

En el estudio MAS⁸ se evidenció la presencia simultánea o anterior de sibilancias en los niños con dermatitis atópica, sólo el 28% de los menores de 2 años con presencia de dermatitis atópica y sibilancias tempranas presentaron antes la dermatitis que las sibilancias; los autores sugieren que más que un proceso de marcha atópica existan fenotipos en los que se manifiestan conjuntamente tanto la dermatitis atópica como las sibilancias tempranas.

Sexo: el asma es más frecuente en los varones en edad temprana, pero dicha situación se invierte en la adolescencia; a partir de aquí, y posiblemente por factores hormonales, la prevalencia de asma es superior en niñas⁶. Recientes estudios han corroborado la existencia de una asociación entre un mayor índice de masa corporal en niñas mayores de 9 años y una mayor incidencia de asma a partir de dicha edad⁹.

Centrándonos en las posibilidades de modificar la evolución del asma del niño al adulto, distintos factores determinantes serían inmodificables: sexo, edad materna, infecciones virales respiratorias, genética, existiendo debate⁷ entre las ventajas o inconvenientes de exposición a determinados ambientes¹⁰ (granjas, animales, endotoxinas, infecciones, lactancia) en cuanto a su capacidad para potenciar una respuesta Th1 que impida una respuesta tipo Th2 más proclive al desarrollo de asma. No obstante, una vez desarrollada el asma, las medidas de control ambiental deben llevarse a cabo para evitar su papel como desencadenantes de síntomas/crisis.

Otra área de interés es la posible influencia de las intervenciones modificadoras de la exposición ambiental sobre la función pulmonar en edades tempranas y especialmente en niños de riesgo y en las distintas fases madurativas del pulmón⁷.

Se han desarrollado algunos trabajos prospectivos de intervención temprana para prevenir el desarrollo de enfermedades alérgicas y asma, los cuales han tenido un efecto limitado⁶⁻⁷.

Intervenciones tempranas sobre desencadenantes

- Prevención por evitación de alérgenos de la comida: el estudio más

destacado es el realizado en San Diego (California)¹¹, en el cual los alérgenos alimentarios comunes (leche de vaca, cacahuete, huevo, pescado) fueron eliminados de la dieta en los lactantes de riesgo (aquellos que tenían al menos un progenitor con una enfermedad alérgica o sensibilizados) desde el tercer trimestre del embarazo hasta los 24 meses de vida. Aunque se observó una reducción en la prevalencia de sensibilización alérgica alimentaria, dermatitis atópica y urticaria en el primer año de vida, la menor prevalencia de enfermedades alérgicas no persistió más allá de los 4 a los 7 años de vida del niño.

- Eliminación/reducción de inhalantes alérgénicos: cuando además del control de comidas, se añadía un exhaustivo control ambiental para los ácaros del polvo durante al menos un año, se reducía la probabilidad de dermatitis atópica desde el año a los 4 años y se reducía la sensibilización alérgica a los 4 años de edad. No obstante, el descenso de la incidencia del asma que se observó al año no se mantuvo a los 2-4 años de edad.

- En un reciente trabajo de Custovic⁷ en Manchester sobre intervención

temprana de control sobre aeroalérgenos desde el embarazo hasta los 3 años de vida en niños de riesgo, se encontró una mayor sensibilización de los niños a los cuales se les había realizado un control ambiental, lo que justifica por posibles exposiciones intermitentes en otros ámbitos ajenos al hogar, así como por la posible ausencia de factores protectores como endotoxinas. No obstante, la función pulmonar del grupo en el que se había llevado a cabo el control ambiental era mejor que la del grupo de no intervención; los autores mantienen la hipótesis de que una posible reducción de estímulos ambientales (microbios, hongos) podría preservar dicha función aun estando sensibilizados a alérgenos.

En general podríamos decir que todos los esfuerzos de control ambiental para alérgenos inhalados reducen la probabilidad de sensibilización específica, aunque no en todos los estudios, y se mantiene en debate la influencia sobre la posibilidad de preservar la función pulmonar o no en los niños de riesgo por intervenciones previas a los 3 años. Por otro lado, como ya se comentó previamente, en concordancia con la hipótesis higiénica, la exposición a alérgeno de gato en los lactantes redujo la sensibili-

zación al gato en etapas posteriores de la vida del niño. Por todo ello debemos mantenernos atentos a posibles experiencias/estudios que en esta área puedan surgir en el futuro.

- Reducción/eliminación del tabaco: la exposición al humo del tabaco tanto prenatal como posteriormente se ha asociado a una mayor incidencia de problemas sibilantes así como de empeoramiento del asma.

Intervención farmacológica

El uso de antihistamínicos para prevenir en niños de riesgo el desarrollo del asma fue investigado en el estudio *Early treatment of the atopic child* (ETAC)¹², en el cual, tras 18 meses de tratamiento con cetirizina a niños con riesgo de asma por tener dermatitis atópica o historia familiar de asma, se obtuvo un beneficio parcial, ya que a los 18 meses tras la supresión del tratamiento sólo se evidenció una leve menor incidencia de asma en el grupo de niños con sensibilización a las gramíneas.

La inmunoterapia específica sigue siendo discutida en cuanto a la capacidad de mantener en el tiempo su efecto protector, que sí se logra en pacientes seleccionados en el período inmediato tras los primeros años de tratamiento. En la revisión sistemática de Abramson, pu-

blicada¹³ en la Cochrane, sobre inmunoterapia no se observan modificaciones en la función pulmonar por el efecto del tratamiento con inmunoterapia. Por otro lado, dada la edad en la que se podría comenzar a administrar, no tendría posibilidades de revertir el deterioro de la función pulmonar en aquellos niños con asma grave en los cuales el deterioro parece producirse en edades tempranas. Podríamos decir que la inmunoterapia, si bien podría ayudar en casos seleccionados a controlar los síntomas y la hiperreactividad específica al alérgeno, no tiene capacidad de modificar la evolución natural de la enfermedad y mucho menos de revertir las alteraciones en la función pulmonar del niño asmático.

De la función pulmonar y el remodelado bronquial

El conocimiento de la historia natural del asma y de los diferentes fenotipos del asma en la infancia es esencial para determinar qué grupos de pacientes podrían beneficiarse de una intervención temprana.

En el estudio *The Melbourne Epidemiological Study of Childhood Asthma*²⁻¹⁴, a los niños captados a los 7 y 10 años de vida se les hizo un seguimiento repetido hasta los 42 años; a dicha edad el 85% de los niños incorporados en el

grupo control, así como el 60% de los que presentaban asma episódica, estaban libres de síntomas, pero sólo estaban libres de síntomas el 21% de aquellos que habían sido etiquetados como asma persistente y grave.

La función pulmonar a los 42 años del grupo de niños que se había incorporado como asma episódica no se diferenciaba de la del grupo control, mientras que los niños en los grupos con asma persistente tenían reducida su función pulmonar y dicha reducción existía desde su incorporación al estudio a los 10 años de edad. El asma se había resuelto sólo en el 29% de los niños que se habían incorporado como asma persistente a los 10 años y en tan sólo el 11% de los que se habían incorporado como asma persistente grave cuando cumplían 42 años de edad.

Otro aspecto destacable en este estudio es que la función pulmonar a lo largo del tiempo, entre los 10 y los 42 años, no incrementó la magnitud de la diferencia entre los grupos; dicho de otro modo, los asmáticos graves persistentes a los 10 años habían empeorado su función pulmonar a dicha edad y la diferencia no se incrementó en el tiempo con respecto a los otros grupos de niños con asma ni con los controles.

Tenemos pues que el patrón de asma durante la infancia es un importante factor predictivo del asma del adulto; si bien podríamos decir que los niños de este estudio no disponían de la potente medicación antiinflamatoria de hoy en día, en este sentido se ha dicho que corresponden a la historia natural de la era anterior al uso de los corticoides inhalados.

El que la reducción de la función pulmonar una vez establecida en el niño no presente un mayor deterioro cuando se convierte en adulto asmático contrasta con otros estudios¹⁵⁻¹⁶⁻¹⁷ realizados en asmáticos adultos, en los cuales sí se observa un deterioro en la función pulmonar de los asmáticos adultos en el tiempo, con respecto a los controles; ello hace pensar a algunos autores que el asma de reciente instauración en la edad adulta pueda ser diferente de la instauración en edad pediátrica.

Como hemos visto en otro capítulo de esta revisión, el estudio de Tucson ha identificado los diferentes patrones de sibilancias en las distintas edades del niño, y tan sólo el 40% de los niños que presentaban sibilancias en los primeros tres años de vida continuaban con sibilancias después de los 6 años. Este grupo de niños presentaba una función pulmonar normal al nacimiento y ten-

dían a tener atopia, pero con el tiempo se deterioraba su función pulmonar.

En el conjunto de estos dos estudios podríamos decir que el asma frecuentemente comienza en la infancia, que la función pulmonar se deteriora en los primeros años de vida y que una vez que se deteriora en el niño, éste es un determinante mayor de mal pronóstico en la evolución al adulto; que la atopia del niño o la existencia de antecedentes familiares en sus padres de asma, la edad de inicio de los síntomas, la existencia de hiperreactividad bronquial y, en menor medida, el sexo femenino son factores de riesgo añadidos.

Otros aspectos del debate

En un reciente estudio¹⁸ se valoró la función pulmonar en el primer mes de vida y la presencia de sibilancias persistentes a los 11 años de edad. En él se observó que la función pulmonar reducida en el lactante de un mes de vida, se asociaba con sibilancias persistentes a los 4-6 años y a los 11 años de edad, aunque a esta última edad la hiperreactividad sí se asociaba a atopia.

En el estudio de Custovic⁷ observaron que el deterioro de la función pulmonar se podría dar después del mes y antes de los 3 años, quedando abierta la discusión de la posible evitación del dete-

rioro en base a intervenciones de control ambiental exhaustivas en niños de riesgo y en edades críticas del desarrollo pulmonar.

La relación entre una función pulmonar reducida del lactante y la existencia de sibilancias persistentes en el escolar mantiene pues el debate abierto.

Asma/inflamación/remodelado

Realizando biopsias bronquiales, Payne¹⁹ ha comprobado que el engrosamiento de la membrana basal *reticularis* existe también en niños con asma grave.

El asma es reconocida hoy en día²⁰ como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias bronquiales; dicha inflamación en una fase aguda es una respuesta beneficiosa, no específica de los tejidos, ante las agresiones y generalmente lleva a una reparación y restauración de las estructuras normales²¹. En dicho proceso de daño y reparación se puede producir el engrosamiento de la lámina *reticularis* debajo de la verdadera membrana basal, lo que se ha denominado fibrosis subepitelial y que se asocia a depósitos de colágeno y fibronectina, hasta el punto de que se ha evidenciado hasta el doble de grosor en dicha membrana en los asmáticos con respecto a individuos normales, dependiendo de la gravedad del asma²².

No obstante, en pacientes con rinitis²³ sin asma también se ha evidenciado dicha fibrosis subepitelial aunque en menor medida que en los asmáticos; dicho proceso está ausente en el EPOC.

No está claro si el remodelado bronquial es una respuesta normal a un daño, o alternativamente el proceso de remodelado/reparación es una respuesta anormal en sí mismo²⁴. Por otro lado, aunque la inflamación juega un papel en la remodelación, parece que el epitelio bronquial es importante para dirigir las respuestas de reparación que interactúan con los componentes del proceso inflamatorio. El epitelio es la fuente de gran parte de los factores de crecimiento, de cuya acción dependen las respuestas fibróticas celulares. A destacar el papel de las células de la musculatura lisa bronquial²⁵, que tienen la capacidad de secretar citocinas y factores de crecimiento, de manera que las señales del epitelio son propagadas y amplificadas a través de la pared bronquial.

Aunque el remodelado se ha considerado una consecuencia de la inflamación, existen hipótesis que defienden que el proceso de remodelado puede ser independiente²⁶, como un hecho primario en la historia natural del asma, que además puede contribuir al desarrollo y persistencia del proceso infla-

matorio bronquial; así, se ha visto que la fibronectina es capaz de interactuar con las células inflamatorias y activarlas.

El asma se ha considerado una patología con obstrucción bronquial reversible, espontáneamente o con tratamiento. No obstante, en algunas situaciones, tanto en enfermos sintomáticos como asintomáticos, existe evidencia de obstrucción bronquial persistente y no reversible²⁷.

Los asmáticos adultos en su conjunto tienden a deteriorar su función respiratoria de una forma acelerada¹⁵⁻¹⁶⁻¹⁷, así en Australia se comprobó un descenso del FEV₁ de 50 ml/año en los asmáticos no fumadores y de 35 ml/año en los controles. En otro estudio más reciente en Copenhague el descenso fue de 38 ml/año contra 22 ml/año en los controles. La tentación de atribuir este deterioro al remodelado no ha sido corroborada en todos los estudios y, de hecho, en estudios histopatológicos se ha visto que el engrosamiento de la membrana sub-basal puede estar presente en asmáticos de reciente diagnóstico²⁸ y la gravedad de la obstrucción se correlaciona con la duración de la enfermedad²⁹, lo que lleva a plantearse que quizás sean más relevantes los cambios en la musculatura lisa que la fibrosis subepitelial en sus efectos sobre la irreversibili-

bility de la obstrucción bronquial. No obstante, los conocimientos sobre lo que ocurre *in vivo* en la pequeña vía respiratoria son limitados y ciertamente podrían tener la clave para explicar la pérdida de función pulmonar en el asma así como la pérdida de respuesta broncodilatadora.

Los corticoides son la medicación antiinflamatoria por excelencia³⁰⁻³¹; no obstante, mientras que *in vitro* se les supone un papel prominente también en cuanto a su capacidad de revertir la remodelación, *en vivo* los estudios han dado resultados contradictorios³². El impacto del tratamiento con corticoides inhalados (CI)³³ sobre la obstrucción del flujo aéreo puede ser comprobado tanto en términos de reversibilidad como de mejora de la función pulmonar y prevención de un caída exagerada de la función pulmonar, pero dichos efectos los puede justificar su efecto antiinflamatorio y no su acción sobre el remodelado, por lo que se precisa recurrir a los estudios longitudinales y a largo plazo para valorar dicho efecto. Podríamos decir que los CI favorecen el control del asma y posiblemente, aunque no siempre, eviten la progresión de la misma.

Existen trabajos en los que se comprueba que la caída anual de la función pulmonar puede disminuirse con los CI.

Asimismo, diversos estudios avalan que el retraso en la introducción de CI provoca una menor recuperación de la función pulmonar lograda con dicho tratamiento tanto en niños como en adultos. Los resultados son mejores cuando la introducción de CI es precoz³⁴ respecto al diagnóstico de asma, lo que hace pensar que la remodelación puede evitarse con dicho tratamiento precoz, pero que no es tan fácil revertirla cuando lleva tiempo instaurada.

Las respuestas parciales al tratamiento con CI pueden deberse también a que exista algún componente de la remodelación no reversible³⁵ con los CI o que sólo lo sea usando dosis más altas. También a que incluso en el asma de reciente diagnóstico pueden existir cambios de remodelación no reversibles.

Derivado de algunos trabajos como el CAMP³⁶, podemos afirmar que los corticoides inhalados son seguros y también es conocida la mejoría clínica de muchos niños tratados, pero desconocemos si a largo plazo se podría modificar realmente la historia natural de la enfermedad y su función pulmonar. Así, las ventajas del uso de corticoides se pierden al suspenderlo. Es conocido también que la respuesta a los corticoides inhalados se distribuye como una campana de Gauss y las edades óptimas y los tiempos de

tratamiento aún son motivo de debate. Es previsible en el tiempo futuro que al hilo del conocimiento de los distintos fenotipos del asma combinado con los avances en genética se pueda llegar a individualizar los tratamientos según los criterios de riesgo y perfiles genéticos; entraríamos en el mundo de la farmacogenética³⁷.

Del conjunto de factores que indican una buena evolución del asma de la infancia a la edad adulta, son la ausencia de hiperrespuesta bronquial en la juventud, así como un FEV₁ elevado en dicho momento y un tiempo escaso entre el comienzo del asma y el inicio del tratamiento lo que sugiere la posibilidad de modificar la evolución de la enfermedad.

Teniendo en cuenta que el grupo de niños con asma persistente tiende a deteriorar su función pulmonar rápidamente en la infancia, se está investigando,³⁸ usando el índice predictivo de asma de Castro Rodríguez/F. Martínez, la posibilidad de buscar si en ese grupo de niños existiría una ventana de oportunidad para un tratamiento precoz que pudiera modificar la historia natural del asma.

En palabras de F. Martínez, el asma es una enfermedad que se desarrolla por la interacción del sistema inmune y el sistema respiratorio en las edades tempranas de la vida.

Conclusión

El asma frecuentemente debutá en las edades tempranas de la vida, nos debe preocupar especialmente el niño que cumpla los criterios de asma persistente.

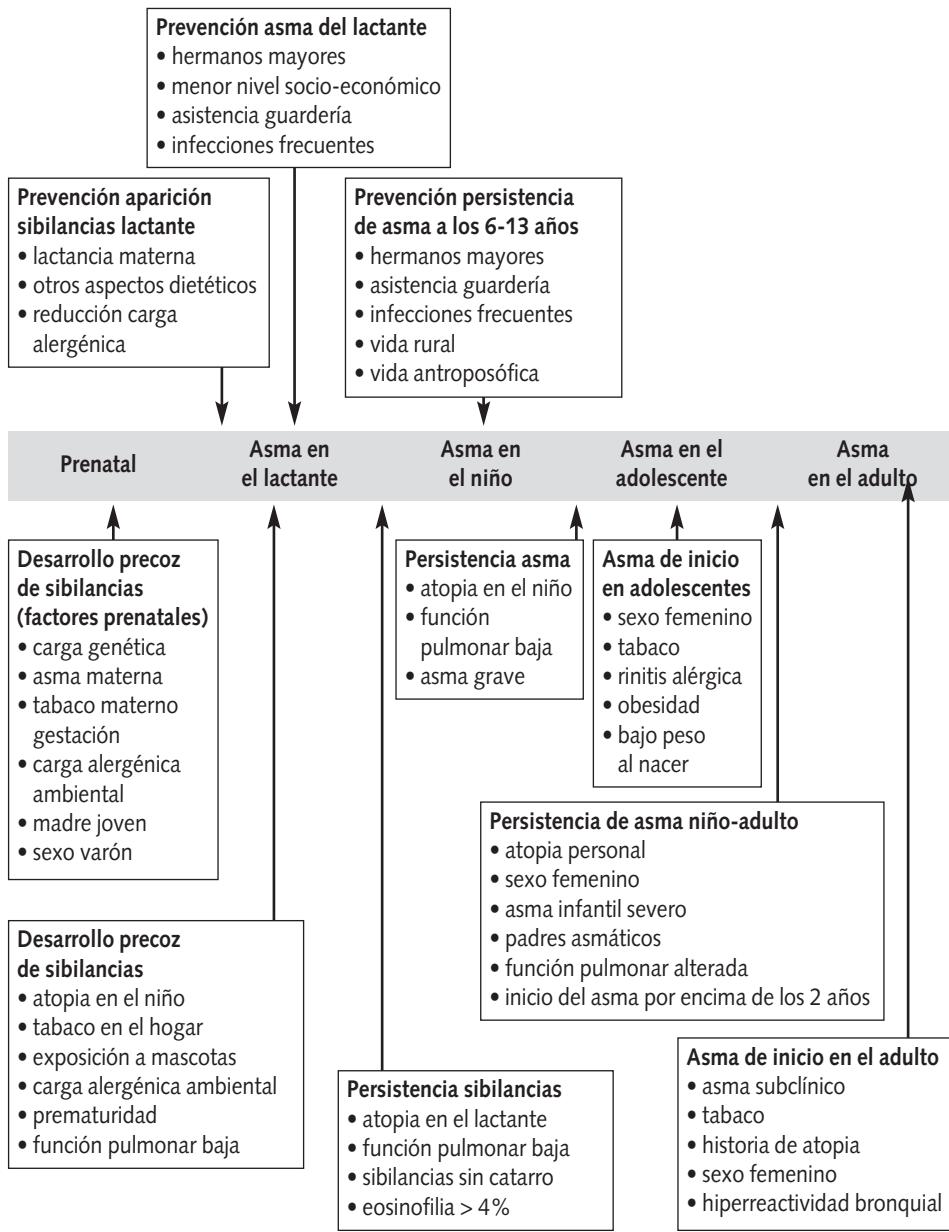
Los trabajos de la historia natural del asma proceden mayoritariamente de períodos con un menor arsenal terapéutico y actualmente están en discusión las posibilidades de intentar evitar la progresión y el daño a nivel de la pared bronquial, iniciando el tratamiento precozmente, ya sea farmacológico o de control ambiental, en los casos que lo requieran según el nivel de riesgo que presenten.

Debemos incidir en los cuidados del asmático siguiendo las guías internacionales, supervisar la adhesión al tratamiento y la educación para lograr un mejor cumplimiento terapéutico y el autocuidado.

Tendremos que mantenernos atentos a los avances que pudieran ocurrir en torno a las oportunidades de intervención, ya sean farmacológicas y/o ambientales, para evitar el deterioro de la función pulmonar en los distintos fenotipos según el riesgo, así como los avances en genética y farmacogenética.

Anexo

Factores protectores



Factores de riesgo

Bibliografía

1. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, et al. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(4): 661-675.
2. Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A. The Melbourne Asthma Study: 1964-1999. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(2):189-194.
3. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martínez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162: 1403-1406.
4. Duffy DL, Martín NG, Battistutta D, Hopper JL, Mathews JD. Genetics of asthma and hay fever in Australian twins. *Am Rev Respir Dis.* 1990; 142:1351-1358.
5. García-Marcos L. Genes, medio ambiente y asma. *An Pediatr (Barc).* 2004; Supl 2(1):S9-29.
6. Lowe L, Custovic A, Woodcock A. Childhood Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2004;4: 159-165.
7. Woodcock A, Lowe LA, Murray CS, et al. Early Life Environmental Control: Effect on Symptoms, Sensitization, and Lung Function at Age 3 Years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170(4):433-439.
8. Illi S, von Mutius E, Lau S, et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(5):925-931.
9. Hancox RJ, Milne BJ, Poulton R, et al. Sex differences in the relation between body mass index and asthma and atopy in a birth cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(5):440-445.
10. Schachter EN, Doyle CA, Beck GJ. A prospective study of asthma in a rural community. *Chest.* 1984;85:623-630.
11. Zeiger RS, Heller S, Mellon MH, et al. Effect of combined maternal and infant food-aller- gen avoidance on development of atopy in early infant: a randomized study. *J Allergy Clin Immunol.* 1989;84(1):72-89.
12. ETAC Study group. Allergic factors associated with the development of asthma and the influence of cetirizine in a double-blind, randomised, placebo-controlled trial: first results of ETAC. Early Treatment of the Atopic Child. *Pediatr Allergy Immunol.* 1998;9(3):116-124.
13. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Inmunoterapia con alérgenos para el asma (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en www.update-software.com (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
14. Grol MH, Gerritsen J, Vonk JM, et al. Risk factors for growth and decline of lung function in asthmatic individuals up to age 42 years. A 30-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(6):1830-1837.
15. Peat JK, Woolcock AJ, Cullen K. Rate of decline of lung function in subjects with asthma. *Eur J Respir Dis.* 1987;70:171-179.
16. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med.* 1998;339:1194-1200.
17. Ulrik CS, Lange P. Decline of lung function in adults with bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150:629-634.
18. Turner SW, Palmer LJ, Rye PJ, et al. The relationship between infant airway function, childhood airway responsiveness, and asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(8):921-927.
19. Payne DN, Rogers AV, Adelroth E, et al. Early thickening of the reticular basement membrane in children with difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(1):78-82.

- 20.** Villa Asensi JR. La inflamación y el músculo: antigua y nueva relación. *An Pediatr (Barc)*. 2004; Supl 2(1):S30-36.
- 21.** Holgate ST, Davies DE, Lackie PM, et al. Epithelial-mesenchymal interactions in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:193-204.
- 22.** Puddicombe SM, Polosa R, Richter A, et al. Involvement of the epidermal growth factor receptor in epithelial repair in asthma. *FASEB J*. 2000;14:1362-1374.
- 23.** Chakir J, Laviolette M, Boutet M, et al. Lower airways remodeling in nonasthmatic subjects with allergic rhinitis. *Lab Invest*. 1996;75:735-744.
- 24.** Beckett PA, Howarth PH. Pharmacotherapy and airway remodelling in asthma? *Thorax*. 2003;58:163-174.
- 25.** Johnson SR, Knox AJ. Synthetic functions of airway smooth muscle in asthma. *Trends Pharmacol Sci*. 1997;18:288-292.
- 26.** Brown PJ, Greville HW, Finucane KE. Asthma and irreversible airflow obstruction. *Thorax*. 1984;39:131-136.
- 27.** Chetta A, Foresi A, del Donno M, et al. Airways remodeling is a distinctive feature of asthma and is related to severity of disease. *Chest*. 1997;111:852-857.
- 28.** Connolly CK, Chan NS, Prescott RJ. The relationship between age and duration of asthma and the presence of persistent obstruction in asthma. *Postgrad Med J*. 1988;64:422-425.
- 29.** Backman KS, Greenberger PA, Patterson R. Airways obstruction in patients with long-term asthma consistent with 'irreversible asthma'. *Chest*. 1997;112:1234-1240.
- 30.** Haahtela T, Jarvinen M, Kava T, et al. Comparison of a beta 2-agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma. *N Engl J Med*. 1991; 325:388-392.
- 31.** Kerrebijn KF, van Essen-Zandvliet EE, Neijens HJ. Effect of long-term treatment with inhaled corticosteroids and beta-agonists on the bronchial responsiveness in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1987;79:653-659.
- 32.** Cade JF, Pain MC. Pulmonary function during clinical remission of asthma. How reversible is asthma? *Aust N Z J Med*. 1973;3:545-551.
- 33.** Agertoft L, Pedersen S. Effects of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. *Respir Med*. 1994;88:373-381.
- 34.** Selroos O, Pietinalho A, Lofroos AB, et al. Effect of early vs late intervention with inhaled corticosteroids in asthma. *Chest*. 1995;108: 1228-1234.
- 35.** Haahtela T, Jarvinen M, Kava T, et al. Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. *N Engl J Med*. 1994;331:700-705.
- 36.** CAMP Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. The Childhood Asthma Management Program Research Group. *N Engl J Med*. 2000;343: 1054-1063.
- 37.** Beckett P, Howarth PH. Pharmacotherapy and airway remodelling in asthma? *Thorax*. 2003;58:163-174.
- 38.** Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:1282-1287.

