INTRODUCCIÓN

J.F. Carboneros de la Fuente
Sección de Neumología. Hospital de Jerez de la Frontera. Cádiz

Probablemente el asma sea la enfermedad crónica mas frecuente en la infancia y su incidencia es elevada en la edad adulta. Existe clara evidencia de que su prevalencia esta aumentando [1] como lo demuestran los indicadores de morbilidad y aumento en la frecuentación de demanda asistencial (Atención Primaria, Servicios de Urgencia, altas hospitalarias...) así como el mejor conocimiento de los factores de riesgo (atopia, contaminación, genética, tabaquismo pasivo, profesión...)

En la definición de asma se suman aspectos clínicos, fisiopatológicos, funcionales y evolutivos, destacando la evidencia del carácter inflamatorio de la enfermedad mediada por determinadas células, la hiperrespuesta bronquial (HRB) y el papel predominante del remodelado bronquial como responsable de la cronicidad del asma[2].

También se ha propuesto una definición con fines epidemiológicos basada en la presencia de síntomas sugestivos (en el ultimo año al menos) y en la demostración de HBR[3,4].

Es éste ultimo aspecto el que vamos a desarrollar en esta mesa redonda, revisando para vosotros los últimos estudios que se han realizado o se están realizando sobre prevalencia del asma en el mundo donde se han utilizado métodos tanto subjetivos (cuestionarios de síntomas) como objetivos (pruebas de provocación o de esfuerzo) exponiéndose los datos obtenidos tanto en niños como en adultos (estudio europeo –ECRHS- y a nivel mundial –ISAAC-)[5,6] analizando y comparando la incidencia del asma a nivel mundial, en España y en el ámbito de actuación de nuestra Asociación (Neumosur).

También vamos a analizar la importancia de la infección (sobre todo infecciones respiratorias virales) mas evidente en la infancia como factor desencadenante directo mas frecuente y su implicación en la persistencia de la inflamación.

Dentro de los factores de riesgo también se va a analizar la influencia de los nuevos hábitos de vida en el desarrollo de la enfermedad y como factores desencadenantes a tener en cuenta para la aplicación de medidas preventivas sobre todo de tipo educacional.

Por último hablaremos de la importancia de conocer la historia natural del asma y los factores de riesgo, tanto en niños como en adultos, de modo que podamos aportar las posibles actuaciones para su prevención, que, unidas al manejo clínico y terapéutico, puedan proporcionarnos un mejor control de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ninan TK, Russell G. Respiratory symptoms and atopy in Aberdeen schoolchildren: evidence from two surveys 25 years apart. BMJ 1992; 304: 873-5.
2. Global Initiative for Asthma. (http//www.ginasthma.com)
3. Sears MR. Natural history and epidemiology. In: Fiztgerald JM, Ernst P, Boulet LPh. Evidence-based asthma management. Hamilton: BC Decker Inc., 201
4. Guía Española para el manejo del Asma (GEMA). Archivos de Bronconeumología. Volumen 39, suplemento 5, 2003.
5. Janson C, Anto J, Burney P, Chinn S, De Marco R, Heinrich J, et al. The European Community Respiratory Health Survey: what are the main results so far ? European Community Respiratory Health Survey II. Eur Resp J 2001; 18: 598-611.
6. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood. Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema: ISAAC. Lancet 1998; 351: 1225-32.

PREVALENCIA DE ASMA EN ANDALUCÍA ¿UN PROBLEMA REAL?

A. Pereira Vega
Sección de Neumología. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva

INTRODUCCIÓN

El asma bronquial es una enfermedad crónica que se define según la Estrategia Global del Asma[1] como "una inflamación crónica de las vías aéreas en la que desempeñan un papel destacado determinadas células y mediadores". De esta forma, se insiste en la importancia de un tipo especial de inflamación (en la que intervienen fundamentalmente linfocitos Th2, mastocitos, eosinófilos y diversos mediadores, entre los que están adquiriendo cada vez mayor importancia las citoquinas[2]), y el remodelado bronquial, esencial en el mantenimiento de la cronicidad de la enfermedad. Por otra parte, desde el punto de vista clínico, "el asma se asocia a la presencia de hiperreactividad bronquial (HB) que produce episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos, particularmente durante la noche o madrugada". Otro aspecto a destacar es el funcional, ya que "estos episodios se asocian generalmente con un mayor o menor grado de obstrucción al flujo aéreo a menudo reversible de forma espontánea o tras tratamiento". Esta definición del asma se basa en aspectos fisiopatológicos, clínicos y funcionales.

Y desde el punto de vista epidemiológico, ¿a qué llamamos asma? En este aspecto no hay consenso, no existe un buen patrón oro. Diversos estudios consideran asma la presencia de ciertos síntomas, como el "haber tenido sibilancias en los últimos 12 meses" [3]; otros, el "haber sido diagnosticado de asma por un médico"[4] o referir "haber tenido asma alguna vez". En los estudios epidemiológicos estos datos se suelen recoger de cuestionarios y están sujetos a un cierto grado de subjetividad. Además, respecto a los cuestionarios, existen diversos cuestionarios de síntomas, maneras distintas de aplicación de los cuestionarios y métodos diversos de selección de muestra. Otros estudios requieren alguna prueba objetiva (metacolina o prueba de ejercicio), especialmente para demostrar una de las características del asma, la hiperrespuesta bronquial (HB). Sin embargo, la definición actualmente más aceptada, incluye los dos aspectos comentados, se requiere tanto "la presencia de síntomas sugestivos en el último año como la demostración de HB"[5,6].

Por otra parte, se considera *prevalencia* a la proporción de individuos de una población que presentan el evento en un momento, o periodo de tiempo, determinado. Evidentemente en ella influyen la velocidad de aparición del evento (incidencia) y su duración. En el caso del asma, hay diversas situaciones que dificultan su determinación: 1.- La historia natural del asma es variable, suelen existir episodios de síntomas que se intercalan con periodos asintomáticos y por ello se suele recoger un periodo previo determinado (12 meses). También en ocasiones, se pueden intercalar periodos asintomáticos de años antes de empezar de nuevo los síntomas. 2.- Aunque ha sido un avance el considerar el asma desde el punto de vista epidemiológico, bajo un aceptable consenso, como la exigencia tanto de síntomas como de una medida objetiva de la HB, hay muchos aspectos no totalmente aclarados. No existe concordancia entre el hecho de tener síntomas sugestivos de asma (sibilancias, tos, despertares nocturnos, opresión torácica...) y las medidas objetivas de HB[7].

Respecto al último comentario: *"¿Un problema real?"*, que es lo que va a estructurar esta ponencia, nos vamos a referir a los datos de prevalencia de asma en nuestro ámbito Neumosur (Andalucía y Extremadura), en comparación con otros lugares de nuestro país y el resto del mundo, y a los datos de incidencia, que nos pueden orientar sobre previsiones futuras. Otros aspectos relacionados con lo que implica el asma como problema real, como podría ser la morbimortalidad por la enfermedad, no serán objeto de esta ponencia.

EPIDEMIOLOGÍA

Prevalencia de asma

El asma es una enfermedad que ha provocado en los últimos años un especial interés por sus aspectos epidemiológicos. Durante los años ochenta, diversos estudios [8,9] refirieron un aumento en la prevalencia del asma bronquial que no se explicaría por una mayor capacidad diagnóstica de la enfermedad y, para analizar este hecho, se empezaron a realizar diversos estudios. En todos estos estudios se intentaban responder distintos interrogantes: 1.- ¿Existe un aumento real de la prevalencia de asma? 2.- La prevalencia es similar en los distintos países. 3.-¿Existe una serie de factores (factores de riesgo, genéticos o ambientales) que pudieran explicar las posibles diferencias encontradas?

Para responder a estas preguntas, evidentemente lo mejor sería hacer grandes estudios multicéntricos y con una metodología similar, que además de asegurarnos

una validez interna adecuada nos permitieran realizar comparaciones fiables. Como resultado de ello, en los últimos años, se están realizando dos grandes estudios a nivel mundial: el Estudio Europeo de Salud Respiratoria[10] (Community Respiratory Health Survey –ECRHS-) y el Estudio Internacional de Asma y Alergia en niños (International Study of Asthma and Allergy in Childhood –ISAAC-). Estos dos estudios, además, recogen dos poblaciones de diferente edad, adultos, inicialmente de 20 a 44 años (ECRHS), y niños de 12 a 15 años (ISAAC)[11].

En Andalucía y Extremadura, diversos grupos han tenido la oportunidad de incluirse en estos estudios. Nosotros participamos en el Estudio Europeo[12], junto a otras cuatro ciudades de nuestro país, Albacete, Barcelona, Oviedo y Galdakao, estudiando desde 1991, una población que inicialmente tenía entre 20 y 44 años. Por otra parte, también empezamos estudiando a la población infantil[13] (11 a 16 años), incluso antes de la estandarización e inicio del ISAAC. Por ello, aunque con metodología no totalmente similar, también podemos comparar nuestros resultados con dicho estudio. En el estudio ISAAC, están incluidos los grupos de Almería y de Cádiz, junto con Bilbao, Valladolid, Barcelona y Cartagena[14]. Otros grupos (Córdoba y Sevilla[15]) han publicado sus resultados respecto a la prevalencia de asma, y serán objeto de esta presentación.

Evidentemente al estudiar la prevalencia de asma, un aspecto determinante es diferenciar por grupos de edad, por lo que vamos a tratar, por separado, niños y adultos.

Estudios en adultos

A).- Estudio Europeo de Salud Respiratoria (ECRHS).- A principios de la década de los 90 se empezó a plantear un estudio multicéntrico a nivel Europeo, incluyéndose posteriormente también algunas ciudades de USA y Australia, y como resultado se incluyeron 29 ciudades de 13 países distintos. Este estudio intentaba recoger una amplia base poblacional para, con una metodología similar, poder dar respuesta a múltiples interrogantes que se planteaban en la epidemiología del asma. La metodología[10] del estudio, en resumen, era la siguiente: Inicialmente se realizaba, en una muestra aleatoria de la población general (1.500 hombres y 1.500 mujeres, en cada centro) de 20 a 44 años, un cuestionario de screening (7 preguntas) sobre síntomas respiratorios relacionados con asma. En esta fase, en las cinco ciudades participantes en el territorio español, se estudiaron 16.884 sujetos. En una segunda fase del estudio[16] se contactó con una submuestra aleatoria del 20% de la población inicial (300 hombres y 300 mujeres, en cada centro), en los que se realizó un cuestionario largo sobre síntomas respiratorios y factores de riesgo relacionado, pruebas de alergia serológicas (IgE total y específicas) y cutáneas (TC), pruebas de espirometría forzada y cuantificación del grado de hiperreactividad bronquial (HB) mediante una prueba de broncoprovocación con metacolina. En esta segunda fase se estudiaron, en nuestro país, 1.342 sujetos y, además, se incluyeron también todos los sujetos que en el cuestionario de screening indicaban tener síntomas sugestivos de asma.

Como resultado de estos estudios, se ha obtenido una gran información que ha dado lugar a una abudantísima producción científica, como pocos estudios previos habían provocado. En resumen, podríamos comentar los siguientes aspectos:

1).- Hay claras diferencias en la prevalencia de asma entre los distintos países[17]. La prevalencia fue más elevada en Australia, Nueva Zelanda, Estados Unidos, Irlanda y Gran Bretaña, países de habla inglesa, y más baja en Islandia, Alemania e Italia. En Europa, la prevalencia fue mayor en el oeste, que en el este y sureste del continente. En España, y el resto de países mediterráneos, la prevalencia era media – baja.

2).- Dentro de un mismo país, en concreto en España, encontramos una gran variabilidad en los resultados[12,16]. Respecto a presentar síntomas sugestivos de asma, denominado grupo sintomático (GS), Huelva fue la ciudad con mayor prevalencia (figura 1). Los síntomas relacionados con asma, síntomas recogidos en cuestionario, se referían si se contestaba afirmativamente a alguna de las siguientes preguntas: 1.- Haber tenido ataques de disnea nocturna, 2.- Tomar medicación para el asma o 3.- Haber sido diagnosticado de ataques de asma por un médico. Sin embargo, los resultados del estudio de la HB con metacolina, fueron llamativos, Huelva mostró cifras inferiores a las del resto de las ciudades españolas estudiadas (figura 2). Como consecuencia de ello la prevalencia de asma, considerada como el hecho de presentar sibilancias e HB, se situaba en Huelva en el rango inferior de las ciudades españolas analizadas (figura 3). Ante estos resultados nos planteamos varios interrogantes: a) A pesar de lo "estricto" de la metodología de realización de las pruebas de metacolina, ¿podría existir un error en la medición? Para ello se realizaron controles externos exhaustivos que obviaron esta posibilidad. b) Los síntomas de asma se recogían mediante cuestionario, tenían cierto componente subjetivo, en comparación con la objetividad de la metacolina. En la respuesta de los cuestionarios, pueden influir factores psicológicos, culturales y educacionales que pueden matizar las respuestas. ¿Podría ocurrir que estos datos estuvieran influenciados por el hecho de la sensibilización de la población al vivir en una ciudad industrial, supuestamente someti-

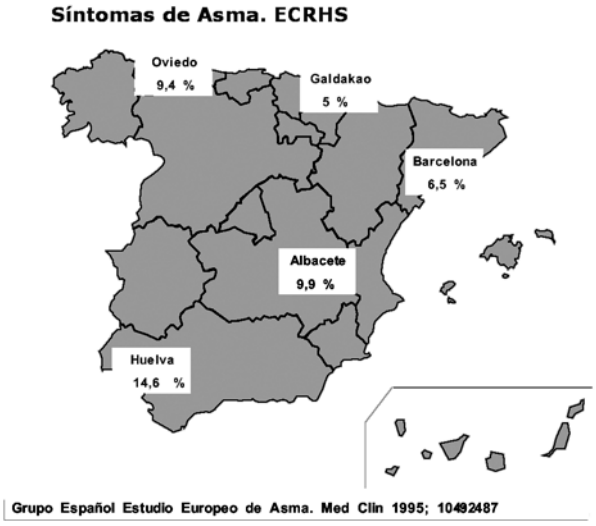

Fig. 1. Prevalencia de síntomas respiratorios en España (ECRHS)

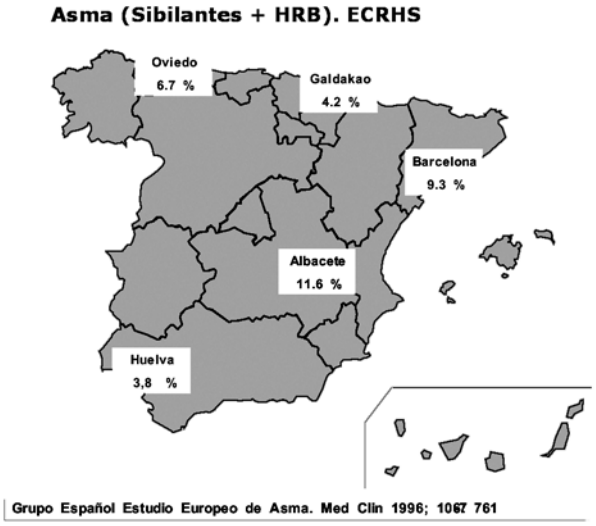

Fig. 3. Prevalencia de asma (sibilancias en los últimos 12 meses y metacolina positiva) en España. (Estudio ECRHS)

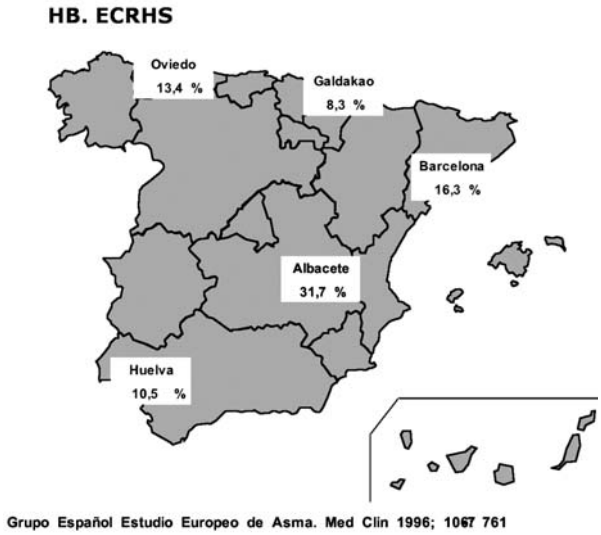

Fig. 2. Prevalencia de hiperreactividad bronquial en España (ECRHS)

da a un cierto grado de contaminación? Por ello, nos planteamos la posibilidad del estudio de factores psicológicos (hipocondría, preocupación por la salud o por la contaminación) sobre la percepción de los síntomas respiratorios en nuestra población y su posterior comparación con la de otras ciudades. Fruto de ello es la Beca Europea que tenemos en marcha, junto al Departamento de Psicología de la Universidad de Huelva[18]. c) Por último, podría ocurrir que los diversos factores de riesgo incidieran de forma diferente sobre los síntomas respiratorios, la HB y la atopia[19]. De esta forma, un posible factor de riesgo como la, supuesta, contaminación de Huelva podría causar síntomas sin tener que provocar HB. En este sentido realizamos estudios de distribución de la contaminación y su relación con síntomas e HB.

3).- Las causas de estas diferencias no están del todo claras pero parecen obedecer más a factores ambientales que genéticos. La teoría de la higiene[20] y los diversos estudios sobre los distintos factores de riesgo para síntomas respiratorios (SR), hiperreactividad bronquial (HB) o asma (A), así lo corroboran. En este último aspecto, queremos reseñar la posibilidad de que los distintos factores de riesgo, incidan de diferente forma sobre cada uno de los tres aspectos, SR, HB o A[19].

B.- Otros estudios. El estudio IBERPOC[21], al estudiar una población de 40 a 69 años, cifra en un 4,9% la población que declaró haber sido diagnosticada de asma, con mayor prevalencia en las mujeres. En este sentido la conocida relación entre el sexo y la edad, con mayor prevalencia de asma en los niños y progresivo incremento de asma en la edad adulta de las mujeres, podría influir en los resultados. En nuestro medio, y con metodología similar al ECRHS, la prevalencia de síntomas sugestivos de asma (GS) en Sevilla[15.] fue del 11,72%.

Estudios en niños

A).- Estudio ISAAC[11] (International Study of Asthma and Allergies in Childhood).- El estudio ISAAC incluye centros repartidos por prácticamente toda la geografía mundial: USA, Canadá, Australia, Europa, Centroamérica y China. En España, empezó a realizarse en 1993, en las ciudades de Cartagena (centro coordinador), Barcelona, Valladolid, Bilbao, Pamplona

y Castellón. Posteriormente se añadieron diversas ciudades, como las andaluzas Cádiz y Almería.

En la primera fase[22], se cumplimentaron tres cuestionarios escritos (asma, rinitis, dermatitis) y un videocuestionario (asma) por parte de niños de 13-14 años y de padres de niños de 6-7 años en número de 3.000 por cada grupo de edad en cada centro ISAAC. Posteriormente, en una segunda fase, en una muestra seleccionada, se recogerían datos objetivos, planteándose inicialmente prueba de esfuerzo.

Los resultados muestran, al igual que en el estudio ECRHS, una diferente prevalencia entre los distintos países. De nuevo los países anglosajones (Inglaterra, Nueva Zelanda, Australia), al igual que en el estudio de adultos, son los que tienen mayor prevalencia de síntomas asmáticos[23]. También se encuentran cifras muy elevadas en Centro y Sudamérica, hecho que no podemos estudiar en el ECRHS. La prevalencia en nuestro país de los síntomas sugestivos de asma es, en comparación con el resto de los países, al igual que en los adultos, de nivel medio – bajo. Respecto a la variabilidad dentro de España[14], las cifras oscilaron entre el 5,5% de los niños que referían haber tenido sibilantes (últimos 12 meses) de Pamplona y los 15,4% en Cádiz (figura 4). De nuevo, al igual que en el Estudio Europeo, los síntomas asmáticos son más frecuentes en Andalucía Occidental, en este caso Cádiz, que en el resto de las ciudades españolas estudiadas. En el caso de Almería, la prevalencia de síntomas asmáticos era media – baja. Los resultados de las pruebas objetivas (prueba de esfuerzo) mostraron en la ciudad de Barcelona una prevalencia de HB (caída del 15% en el peak flow tras ejercicio) del 11%[24]. La fase II, en la que se incluye, además de cuestionarios, tests cutáneos, IgE y determinación de alergenos domiciliarios, la medida de la HB, se está desarrollando en las ciudades de Cartagena, Valencia, Madrid y Almería[25]. La publicación del resto de resultados nos aportará respuesta a los múltiples interrogantes pendientes y nos permitirán comparar con lo que ocurre en la población adulta.

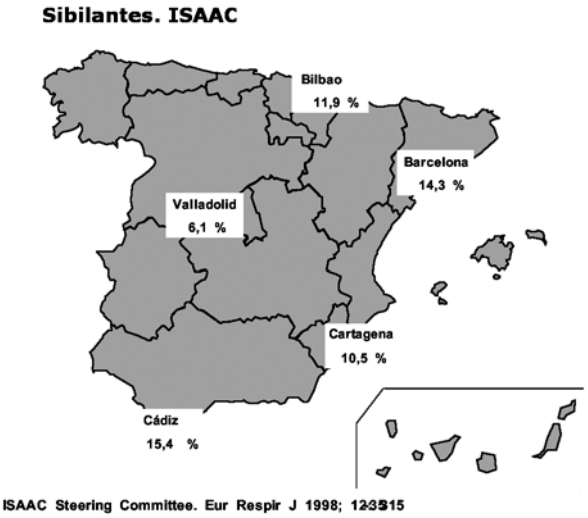

Fig. 3. Prevalencia de asma (sibilancias en los últimos 12 meses y metacolina positiva) en España. (Estudio ECRHS)

B).- Otros estudios.- En Huelva empezamos a estudiar en 1991, la prevalencia de síntomas relacionados con asma en todos los niños escolarizados de 6º, 7º y 8º de EGB (11 a 15 años)[13] y posteriormente incorporamos la metodología del ECRHS a esta población[26,27]. Nosotros encontramos que el 12% de los niños habían tenido sibilancias en el último año, un 14,2% tuvieron el tests de metacolina positivo y el 4,5% de los niños padecían asma bronquial (sibilancias en los últimos 12 meses y MT positiva). Los datos referentes a los síntomas respiratorios fueron muy similares a los indicados por el grupo de Cádiz del ISAAC[14]. Respecto a la HB, Bardagi et al[28], utilizando el test de esfuerzo mediante carrera libre en niños de Mataró, menos sensible que la MT, encontraron un 8% de hiperreactivos, cifra inferior a nuestro 14,2% obtenido mediante la PD20 extrapolada. Así mismo, como hemos indicado previamente, el grupo de Barcelona del ISAAC, encontró un 11% de HB tras ejercicio.

Comparación entre niños y adultos

1.- Comparación ECRHS e ISAAC. Pearce et al [29] relacionan los resultados de ambos estudios encontrando una fuerte correlación, aunque con diferencias en los valores absolutos, entre los datos de prevalencia del ISAAC y del ECRHS. Los autores indican que este hallazgo, sugiere unos patrones de prevalencia internacional y que soporta la validez de ambos estudios. Sin embargo, a pesar de la elevada correlación y, aunque la razón no está clara, la prevalencia de "asma alguna vez" era claramente menor en el ECRHS que en el ISAAC. Como resumen se indica que ambos estudios proporcionan, por primera vez, respecto a síntomas sugestivos de asma, un patrón global de prevalencia de la enfermedad en niños y adultos.

2.- En Huelva, al estudiar con metodología similar (ECRHS) tanto niños (11 a 16 años) como adultos (20 a 44 años) hemos podido comparar ambas poblaciones. Nuestros datos[27] se muestran en la tabla 1.

INCIDENCIA DE ASMA

La incidencia refleja el número de nuevos "casos" en un periodo de tiempo. Es un índice dinámico que requiere seguimiento en el tiempo de la población de interés. Cuando la enfermedad es recurrente se suele referir a la primera aparición. Podemos estudiar la inci-

TABLA 1
COMPARACIÓN NIÑOS-ADULTOS, EN HUELVA
(ESTUDIO ECRHS)

	Niños	Adultos
Sibilancias	11%	21.6%
HB	14.2%	12.2%
Asma	4.5%	5.3%

dencia mediante el seguimiento longitudinal de una población y mediante dos cortes trasversales a la misma población en dos momentos determinados.

El Estudio Europeo, que se inició en el año 1991 y se realizó hasta 1993 (ECRHS-I), se repitió de nuevo en 1999 y se ha seguido realizando hasta fechas recientes (ECRHS-II). En este nuevo estudio[30], se realizó un seguimiento de la población previamente analizada ocho años antes y, en ella, se repitieron los cuestionarios, las medidas de atopia (IgE y TC) y la metacolina. Además, se añadieron otras determinaciones como el estudio de alergenos ambientales, ácaros domiciliarios, dióxido de nitrógeno interior y exterior, y el estudio genético.

Este nuevo corte trasversal nos permite estimar la incidencia de asma en los distintos países. En este sentido, aunque los datos no están totalmente analizados, parece observarse que la prevalencia de asma se incrementa y que al analizar la incidencia, persistencia o remisión de las distintas variables analizadas, sibilancias, hiperreactividad bronquial, o ambas, los nuevos casos superan a las remisiones[31]. En Huelva, pudimos comparar la incidencia de asma en dos etapas diferentes de la vida[32], al analizar en un nuevo corte trasversal (en el año 2002) las poblaciones de niños (11 a 16 años) y adultos (20 a 44 años) que estudiamos entre 1991 y 1993. Nosotros encontramos una incidencia acumulada de asma en el periodo estudiado de 8,67 casos por mil personas-año en jóvenes y de 5,11 en adultos. En los jóvenes la incidencia de HB era 2,23 veces mayor que en los adultos.

Por último, reseñar que esperamos que el análisis de los datos del estudio ECRHS II nos ofrezca la oportunidad de analizar en una amplia muestra poblacional la influencia de determinados factores de riesgo sobre la epidemiología del asma, y su posible variación en los distintos países y a lo largo de distintos años.

COMENTARIOS FINALES

1.- La definición epidemiológica de asma incluye síntomas clínicos y medida objetiva de la hiperreactividad bronquial (HB). No hay clara correlación entre síntomas e HB.

2.- La prevalencia de asma en España se encuentra en el rango medio – bajo, respecto al resto de los países, tanto en el estudio Europeo como en el ISAAC.

3.- En nuestra comunidad, la frecuencia de síntomas respiratorios se encuentra, especialmente en la zona occidental (Cádiz y Huelva) entre las mayores de las ciudades españolas, tanto en niños como en adultos jóvenes.

4.- Sin embargo, al menos en los adultos jóvenes, la prevalencia de las medidas objetivas de hiperreactividad bronquial (MT), se encontraba en el rango inferior de las ciudades españolas analizadas.

5.- Esta discordancia, elevada prevalencia de síntomas y baja HB, no parece explicarse, al menos en Huelva, por variables psicológicas.

6.- La prevalencia de asma, exigiendo tanto síntomas asmáticos como hiperreactividad bronquial, se encuentra en nuestro ámbito Neumosur en el rango medio.

7.- Parece estar aumentando la incidencia de asma.

8.- Los factores de riesgo ambientales parecen influir claramente en el aumento de prevalencia de asma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report. 2002. http: //www.ginasthma.com.
2. Barnes PJ. Pathophysiology of Asthma. Br J Clin Pharmacol 1996; 42: 3-10.
3. Robertson CF, Heycock E, Bishop J, Nolan T, Olinsky A, Phelan PD. Prevalence of asthma in Melbourne schoolchildren: changes over 26 years. BMJ 1991: 302: 1116-8.
4. Zhong NS, Chen RC, O-Yang M, Wu JY, Fu WX, Shi LJ. Bronchial hipperresponsiveness in young students of southern China: relation to respiratory symptoms diagnosed asthma and risk factors. Thorax 1991: 45; 860-5.
5. Sears MR. Natural history and epidemiology. En: Fitzgerald JM, Ernst P, Boulet LPh, O'Byrne PM, eds. Evidence-based asthma management. Hamilton (Ont): BC Decker Inc., 2001.
6. Toelle BG, Peat JK, Salome CM, Mellis CM, Woolcock AJ. Toward a definitions asthma for epidemiology. Am Rev Respir Dis 1992; 146: 633-7.
7. Salome CM, Peat JK, Britton WJ, Woolcock AJ. Bronchial hiperresponsiveness in two populations of Australian schoolchildren. I. Relation to respira-

tory symptoms and diagnosed asthma. Clin Allergy 1987: 17; 271-82.
8. Burney PGJ, Chinn S, Rona RJ. Has the prevalence of asthma increased in children?. Evidence from the national study of health and growth 1973-1986. BMJ, 1990: 300; 1306-1310.
9. Shaw PA, Crane J, O´Donnell TV, Parteons LE, Coleman ED. Increasing asthma prevalence in a rural New Zealand adolescent population : 1975-1989. Arch Dis Child 1990: 65; 1319-1323.
10. Burney PGJ, Luczynska C, Chinn S, Jarvis D, for the European Community Respiratory Health Survey. The European Community Respiratory Health Survey. Eur Respir J 1994: 7; 954-960.
11. Asher I, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez FD et al. International Study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. Eur Respir J 1995: 8; 483-91.
12. Grupo Español del Estudio Europeo de asma. El Estudio Europeo de asma. La prevalencia de síntomas relacionados con el asma en 5 regiones de España. Med Clin (Barc) 1995; 104 (13): 487-492.
13. Grávalos Guzmán J, Pereira Vega A, Maldonado Pérez JA, Ramos Sánchez JL, López Tierra G y Pujol de la Llave E. Función pulmonar y síntomas respiratorios en niños de la ciudad de Huelva. Anales Españoles de Pediatría 1993: 39 (S 55); 86-91.
14. Aguinaga Ontoso I, Arnedo Pena A, Bellido J, Guillén Grina F y Morales Suárez Varela M por el Grupo Español del Estudio ISAAC. Prevalencia de síntomas relacionados con el asma en niños de 13-14 años de 9 poblaciones españolas. Estudio ISAAC. (International Study of Asthma and Allergies in Childhood). Med Clin (Barc) 1999: 112; 171-175.
15. Rodríguez Portal JA, Álvarez Gutiérrez FJ, Segado Soriano A, Soto Campos G, Capote Gil F, Castillo Gómez F. Análisis de prevalencia de síntomas respiratorios en una población general. Arch Bronconeumol 1995: 31(4); 162-8.
16. Grupo Español del Estudio Europeo del Asma. Estudio europeo del asma, prevalencia de hiperreactividad bronquial y asma en jóvenes en 5 regiones de España. Grupo Español del Estudio Europeo del Asma. Med Clin (Barc) 1996; 106: 761-767.
17. Janson C, Antó J, Burney P, Chinn S, de Marco R, Heinrich J et al. The European Community Respiratory Health Survey: what are the main results so far? European Community Respiratory Health Survey II. Eur Resp J 2001; 18: 598-611.
18. «Estudio comparativo de la relación entre síntomas respiratorios y preocupación por la contaminación. Elaboración de un indicador sanitario ». Proyecto Europeo de investigación. SI2.303281 (2000CVG2 - 609). Pascual Orts L. (investigador principal), Sánchez Ramos JL., Maldonado Pérez JA y Pereira Vega A.
19. Pereira Vega A, Maldonado Pérez JA, Sánchez Ramos JL, Gómez Entrena M, Grávalos Guzmán J y Pujol de la Llave E. Factores de riesgo relacionados con síntomas respiratorios, hiperreactividad bronquial y atopia. Neumosur 1995; 7, 2: 77-82.
20. Braun-Fahrländer Ch, Riedler J, Herz U et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. N Engl J Med 2002: 347 (12); 869-877
21. Sobradillo V, Miravitlles M, Jiménez CA, Gabriel R, Viejo JL, Masa JF et al. Estudio IBERPOC en España: prevalencia de síntomas respiratorios habituales y de limitación crónica al flujo aéreo. Arch Bronconeumol 1999; 35: 159-166.
22. Pearce N, Weiland S, Keil U, Langridge P, Anderson HR, Strachan D et al. Self-reported prevalence of asthma symptoms in children in Australia, England, Germany and New Zealand: an international comparison using the ISAAC protocol. Eur Respir J 1993: 6; 1455-1461.
23. Sears MR. Natural history and epidemiology. En: Fitzgerald JM, Ernst P, Boulet LPh, O'Byrne PM, eds. Evidence-based asthma management. Hamilton (Ont): BC Decker Inc., 2001.
24. Busquets RM, Antó JM, Sunyer J, Sancho N, Vall O. Prevalence of asthma-related symptoms and bronchial responsiveness to exercise in children aged 13-14 yrs in Barcelona, Spain. Eur Respir J 1996: 9; 2094-2098.
25. García-Marcos Álvarez L, Martínez Torres A, Batles Garrido J, Morales Suarez-Varela M, García Hernández G, Escribano Montaner A; el grupo ISAAC español fase II. Estudio Internacional de asma y alergia en niños (ISAAC). Fase II: Metodología y resultados de la participación en España. An Esp Pediatr, 2001: 55(5); 400-5.
26. Pereira Vega A, Maldonado Pérez JA, Sánchez Ramos JL, Grávalos Guzmán J, Pujol de la Llave E. Síntomas respiratorios en población infantil. Arch Bronconeumol 1995; 31: 383-388.
27. Pereira Vega A, Sánchez Ramos JJL, Maldonado Pérez JA, Ayerbe García R, Gómez Entrena M, Grávalos Guzmán J. Relación entre asma y marcadores de atopia en niños y adultos jóvenes. Arch Bronconeumol 1997; 33: 272-277.
28. Bardagi S, Agudo A, González CA, Romero PV. Prevalence of exercise-induced airway narrowing in schoolchildren form a mediterranean town. Am Rev Respir Dis 1993; 147: 1112-1115.

29. Pearce N, Sunyer J, Cheng S, Chinn S, Björkstén B, Burr M, Keil U, Anderson HR, Burney P, on behalf of the ISAAC Steering Committee and the European Community Respiratory Health Survey. Comparison of asthma prevalence in the ISAAC and the ECRHS. Eur Respir J, 2000; 16: 420-426.
30. European Community Respiratory Health Survey II. Steering Committee. The European Community Respiratory Health Survey II. Eur Respir J. 2002 Nov; 20(5): 1071-9.
31. Basagaña X, Sunyer J, Zock JP, Kogevinas M, Urrutia I, Maldonado JA, Almar E, Payo F, Antó JM; Spanish Working Group of the European Community Respiratory Health Survey. Incidence of asthma and its determinants among adults in Spain. Am J Respir Crit Care Med. 2001 Oct 1;164(7):1133-7.
32. Sánchez Rodríguez I, Sánchez Ramos JL, Pereira Vega A, Maldonado Pérez JA, Palacios Rodríguez L y García Jiménez D. Incidencia de asma en dos etapas diferentes de la vida. Neumosur 2002; 14(1): 46-47.

INFECCIÓN Y ASMA

J. Ancochea Bermúdez
Servicio de Neumología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid

El asma es una enfermedad heterogénea. Los estudios epidemiológicos longitudinales sugieren que existen diversos fenotipos de asma que traducen distintas situaciones que pueden tener una vía final común. Frecuentemente, el asma se manifiesta en los primeros años de vida, distinguiéndose durante la infancia tres fenotipos fundamentales: las sibilancias precoces transitorias (que suelen resolverse antes de los tres meses), las sibilancias no atópicas del lactante mayor y preescolar (a menudo relacionadas con infección viral, particularmente por el virus sincitial respiratorio -VRS-) y las sibilancias/asma mediadas por IgE (Fig. 1)[1]. Así, en el Tucson Respiratory Health Study, el 34% de los niños presentaban sibilancias durante los tres primeros años de vida, mientras que sólo en el 14% persistían a los seis años[2]. No es una tarea sencilla la de tratar de establecer indicadores de alto valor predictivo que permitan identificar a los niños en los que van a persistir los síntomas. No obstante, mientras que en los niños con sibilancias transitorias las infecciones víricas agudas juegan un papel relevante, en los niños con sibilancias persistentes resultan determinantes otros factores patogénicos entre los que se han destacado la atopia y los antecedentes familiares de atopia, el tabaquismo materno, el inicio más tardío de los primeros síntomas asmáticos, la bronquiolitis por VRS en los primeros meses de vida, la prematuridad y el bajo peso al nacer, y la presencia de alteraciones mantenidas en la función pulmonar[3,4].

La relación entre las infecciones del aparato respiratorio y el desarrollo y evolución del asma es compleja. De hecho, los virus respiratorios han demostrado, al menos por dos vías diferentes, una asociación epidemiológica con el asma. Así, durante la lactancia, algunas infecciones víricas (bronquiolitis por VRS) pueden influir en la adquisición de un fenotipo asmático, modificando el patrón de respuesta de los linfocitos T que pasan de expresar una respuesta T_{H1} (patrón de respuesta frente a infecciones) a manifestar un patrón de respuesta T_{H2} (patrón de respuesta asmático). No obstante, y aunque se precisa más información sobre los efectos de la infección del VRS en el aparato respiratorio en los niños, los resultados del estudio Tucson nos indican que, si bien la infección por VRS se asocia a una mayor frecuencia de sibilancias en la infancia, esta asociación desaparece al llegar a los 13 años y no parece estar asociada con un incremento de la sensibilización alérgica[1]. Por otra parte, las infecciones víricas de las vías respiratorias altas, fundamentalmente por rinovirus, son causa frecuente de agudización asmática, aceptándose su papel no sólo como factor contribuyente, sino también como factor desencadenante de la misma (tabla 1)[5,6]. Se han propuesto toda una serie de mecanismos que tratan de explicar cómo la infección viral puede provocar síntomas asmáticos. Las infecciones virales lesionan el epitelio de las vías aéreas, provocan broncoconstricción refleja por inflamación de las vías altas, favorecen la producción local de determinadas citocinas proinflamatorias (IL-8, IL-6, GM-CSF, etc.) e inducen el reclutamiento de células inflamatorias, la liberación de mediadores químicos y la producción de IgE virus-específica[7].

Paradójicamente, distintos estudios avalan una relación inversa entre las infecciones propias de la primera

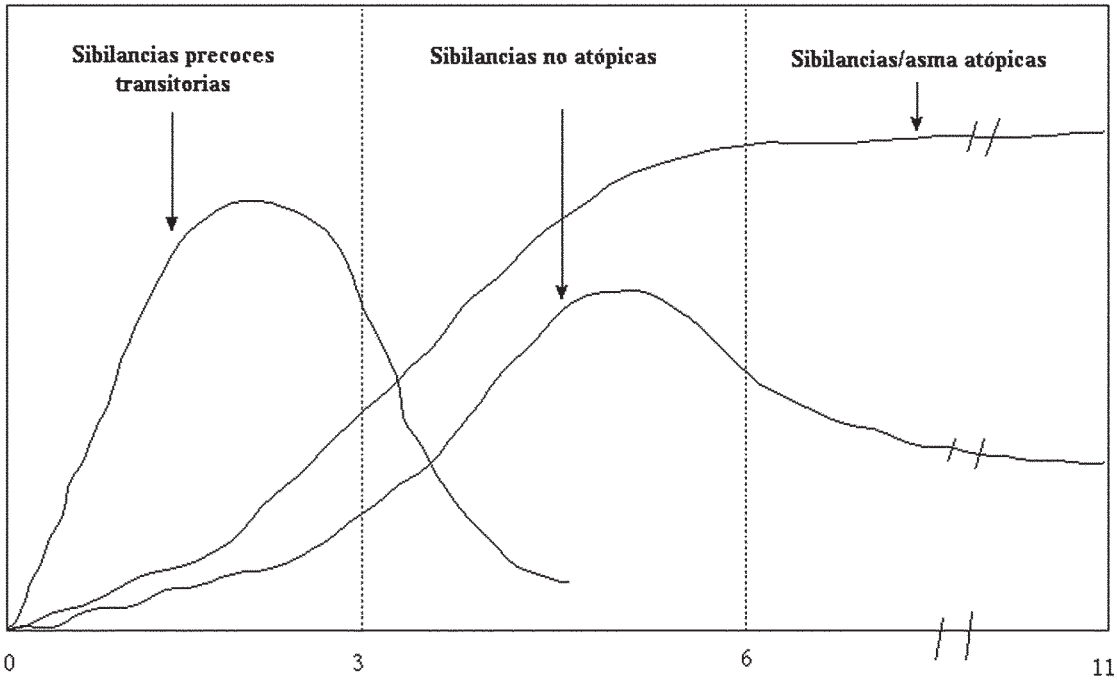

Fig. 1. Fenotipos de asma en la infancia

TABLA 1

FACTORES RELACIONADOS CON EL ASMA
Factores predisponentes – Linfocitos T_{H1}/T_{H2} – Atopia – Sexo
Factores causales – Alergenos – AAS – Ocupacionales
Factores contribuyentes – Infecciones respiratorias – Bajo peso al nacer – Dieta – Tabaquismo activo y pasivo – Contaminación
Factores desencadenantes – Alergenos – Infecciones respiratorias – Ejercicio – Meteorológicos-ambientales – Varios

infancia y la aparición de asma (hipótesis de la higiene). Así, diferentes marcadores de contacto con agentes infecciosos (número de hermanos, asistencia a guarderías o exposición precoz a otros niños en etapas tempranas de la vida, exposición a mascotas o animales de granja, o una mayor tasa de infecciones en la primera infancia) se han relacionado con una menor prevalencia de alergia y asma persistente[3, 8, 9]. En esta misma línea, un estudio reciente sugiere que la exposición precoz a la endotoxina del polvo doméstico protege frente a la sensibilización alérgica, comprobándose en estos niños una mayor proporción de linfocitos T productores de citocinas tipo $T_{H1,}$ como interferón gamma[10]. Parece lógico pensar, si aceptamos la hipótesis de la higiene, que pueda existir una "ventana de oportunidad" (probablemente durante el embarazo y primeras semanas de vida) durante la cual ciertas infecciones y exposiciones precoces "modularían" un sistema inmunológico todavía inmaduro para que responda según el modelo T_{H1} (antiinfeccioso) y no según el modelo T_{H2} (proalérgico-asmático)[3]. Así pues, la relación entre infección y asma, asma e infección, no sólo puede resultar compleja, sino también contradictoria, ambivalente e imprevisible.

Por otra parte, y aunque el tiempo y la investigación tendrán como siempre la última palabra, desde que en 1989 Frydén et al pusieron de manifiesto una posible relación de *Chlamydia pneumoniae* con la etiopatogenia del asma, han aparecido en la literatura numerosos

trabajos que tratan de implicar a este microorganismo en el inicio, desencadenamiento de las crisis y, quizás, en el mantenimiento y cronicidad de la enfermedad asmática. La proteína CHSP 60 (Chlamydial Heat Shock Protein) podría jugar un papel relevante en esta relación. Más recientemente, se ha asociado también *a Mycoplasma pneumoniae* con la cronicidad del asma y el mantenimiento de la respuesta inflamatoria[5,6].

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez FD. Factores de riesgo en el asma. Med Clin Monogr (Barc) 2003; 4 (4):21-24.
2. Martínez 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; 332:133-138.
3. Plaza V, Álvarez FJ, Casán P, Cobos N, López Viña A, Llanger MA, Quintano JA. Guía Española para el Manejo del Asma. Arch Bronconeumol 2003; 39 (Supl 5): 1-42.
4. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. Thorax 2003; 58 (Supl 1): 1-94.
5. Villasante C, Sánchez G, Mayoralas S. Chlamydia pneumoniae y asma bronquial. En: Fernández-Bujarrabal J, García Río F, editores. Asma (Monografías NEUMOMADRID). Ediciones Doyma S.L., Barcelona; 2001. p 41-45.
6. Lemanske RF. ¿Es el asma una enfermedad infecciosa? Chest 2003; 123:S385-S390.
7. Douglass JA, O'Hehir RE. What determines asthma phenotype? Respiratory infections and asthma. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: S211-S214.
8. Strachan DP. Hay fever, hygiene and household size. Br Med J 1989; 299: 1259-1260.
9. Ball TM, Castro-Rodríguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martínez FD, Wright AL. Siblings, daycare attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. N Engl J Med 2000; 343: 538-543.
10. Gereda JE, Leung DY, Thatayatikom A, et al. Relation between house-dust endotoxin exposure, type 1 T-cell development, and allergen sensitisation in infants at high risk of asthma. Lancet 2000; 355:1680-1683.

INFLUENCIA DE NUEVOS HÁBITOS DE VIDA EN EL DESARROLLO DEL ASMA

A. Valencia Rodríguez
Servicio de Neumología. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga

La prevalencia del asma ha sido estudiada en numerosos países en las dos ultimas décadas concluyendo, la mayoría de los investigadores, en la existencia de un aumento real del asma en niños y jóvenes adultos, que no puede explicarse solo por cambios en los métodos de investigación y diagnósticos en estos últimos años. Por otro lado, el concepto de un aumento real está validado por numerosos estudios que han monitorizado indicadores objetivos como ingresos hospitalarios, asistencias a consultas especializadas, medidas de hiperreactividad bronquial, y con bastante seguridad los hábitos de vida de nuestra generación que están llenos de factores que pueden incidir en esta prevalencia .

Esta claro pues, que ha llegado el tiempo de tomar medidas que puedan reducir la prevalencia del asma en muchos países en los que es, actualmente, inaceptablemente elevada[1].

Numerosos factores etiológicos pueden ser responsables por la diferencia en la prevalencia entre diversos países, que oscilan entre 2% en China e Indonesia hasta un 30% en niños ingleses y australianos según el estudio ISAAC[2], realizado en 56 países. El centro con la prevalencia mas elevada fue 20 veces más que el de menor prevalencia sobre de edad entre 6 a 7 y 13 a 14 años que seguro será analizado en este congreso.

Si exploramos la historia de la medicina nos podríamos remontar al menos al siglo IV AC con Hipócrates que ya habla de los procesos repiratorios. En el siglo II de nuestra era Arateus realizó una descripción en términos de enfermedad psicosomática y mas tarde en el siglo XII Maimonides publicó su Tratado de Asma Bronquial en el que se daba un valor primordial a los factores psicológicos y menos al medio ambiente, en donde la pobreza, alimentación, vivienda, e infecciones deberían influir de forma evidente en esta enfermedad. Para Maimonides la enfermedad del asma radica en el cerebro y en los pulmones del paciente, pero son los malos hábitos, el ambiente y las condiciones que rode-

an al paciente así como la exacerbación de los sentimientos la causa última de su aparición. Esta visión que integra el cuerpo y el espíritu, el hombre y su entorno, ejerce por fuerza una fascinación hoy día en que nos sentimos victimas de una medicina deshumanizada. Cuando Maimonides cura de asma al hijo del Sultan Aladino, tendríamos que preguntarnos, que tipo de asma tenia y en que condiciones habrían influido en su desarrollo los factores de su época, indudablemente muy diferentes a los actuales.

Pero en el mundo actual, y en las sociedades desarrolladas, los hábitos de vida están sometidos a una serie de factores como polución industrial, estrés, alimentación inadecuada, hábitos tóxicos como tabaco, alcohol, drogas que inciden de una u otra forma en el desarrollo y evolución del asma bronquial, y que se ve apoyada por diferencias entre zonas rurales y urbanas, con distintos hábitos de vida

POLUCIÓN

En África, como en otros continentes, la prevalencia de asma varía de país en país y entre pequeñas áreas geográficas dentro del mismo país. Hasta muy recientemente los niños en muchos países africanos vivian en zonas rurales, no estaban expuestos al estilo de vida occidental y los estudios determinaban una escasa incidencia de asma especialmente en aquellos que vivian de acuerdo con su estilo de vida tradicional. Los mismos estudios han mostrado que el asma no era raro en niños que viven en áreas urbanizadas[3]. Más recientemente estudios en Kenia y Ghana han mostrado un estrecho margen de diferencia en prevalencia entre zonas rurales y urbanas. Todo vendría a demostrar en cierto modo al menos un cierto grado de influencia del estilo de vida en la prevalecía del asma.

A la hora de citar los motivos que han producido un incremento en la incidencia de asma, los expertos coinciden en relacionarlo con los hábitos de vida de las sociedades industriales. La polución atmosférica, la exposición domestica y laboral a un número creciente de sustancias químicas, los edificios cerrados, aislados y con aire acondicionado, son agentes importantes que deben ser considerados. La polución del aire va asociado a muchos signos de agravamiento del asma[4] como disminución de la función pulmonar, aumento de la hiperreactividad bronquial, aumentos de visitas a urgencias e ingresos hospitalarios., aumento de la medicación antiasmática. La mayor parte de la polución del aire se debe en sitios urbanos a la contaminación por automóviles.

Existe también una teoría que dice que nuestros niños excesivamente bañados y limpios y con sus infecciones muy bien tratadas desde muy pequeños pueden estar haciéndose alérgicos por una pérdida de defensas naturales.

El incremento de polución puede desacadenar reagudizaciones asmáticas e influir en su desarrollo en pacientes con predisposición genética. En un estudio reciente la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que la contaminación producida por el tráfico podría ser la causa de muerte de 80.000 europeos al año produciendo muerte prematura, bronquitis infantiles, urgencias por asma, etc. Las emisiones de C02 por el sector del trasporte aumentaran un 39 % para el año 2010. A pesar de todo esto, estudios epidemiológicos consideran que no existe una relación causa-efecto entre la polución y el desarrollo de asma, aunque si parece claro que en los asmáticos severos se afectan mucho más debido a la baja reserva de la función pulmonar

El dióxido de azufre se forma de la combustión de carbón y gasóleo. Es un irritante respiratorio y causa opresión toráxico cuando se inhala en elevadas concentraciones siendo especialmente susceptibles los pacientes asmáticos.

Dióxido de nitrógeno producto de procesos de combustión elevada como en los automóviles, en exposiciones de menos de 3 horas puede producir hiperreactividad bronquial con brocoespasmo, y disnea en pacientes asmáticos

La polución por ozono preocupa a todos los asmáticos, porque cuando este es inspirado reacciona con el tejido pulmonar, provocando disnea. Existe una asociación entre los niveles elevados de ozono en el aire ambiente y aumento de ingresos hospitalarios por asma. La mayoría de la producción de ozono viene de los coches y grandes factorías.

Existen además otras partículas sólidas y liquidas, en pequeñas gotitas, que proceden de numerosas fuentes y que cuando son inferiores a 10 micras pueden penetrar en el pulmón. En un día de neblina se pueden inhalar millones de particulas en una sola respiración y que afectan a los pacientes asmáticos.

Tabaco, alcohol y drogas son hábitos de la vida moderna que inciden en la prevalencia y evolución del asma. Exposición ambiental al tabaco durante la niñez se asocia con un aumento de la prevalecía de asma en el adulto[5]. Un estudio sobre 4.197 sujetos no fumadores expuesto al humo de tabaco de forma pasiva , después de controlarse por edad, sexo, masa corporal, atopia, y historia familiar, los fumadores pasivos fueron asociados con riesgo elevado de bronquitis, disnea y diagnósticos de asma SAPALDIA Study[6] También se ha visto que los asmáticos fumadores acuden a urgencias con más frecuencia que los no fumadores[7].

El riesgo de sufrir asma crece entre los niños que viven con fumadores. Entre el 10 y 15% de la población infantil padece asma, porcentaje que aumenta de forma espectacular en los niños de padres fumadores. Niños entre 2 a 4 años de edad que viven con un fumador tiene un 28% más de probabilidad de sufrir sibilancias. Se estima que alrededor de 1 millón de niños tienen síntomas de asma mas graves debido al humo.

Aunque el alcohol parece estar asociado con una repuesta asmática[8] en algunos individuos, se asume que en la mayoría de los pacientes son los componentes no alcohólicos, los que originan o desencadenan las crisis de asma especialmente los aditivos de sulfitos en el vino. Igualmente los individuos sensibles a salicilatos presentes en el vino pueden también jugar un papel importante. Los mecanismos por los que el alcohol exacerba los síntomas de asma parecen estar mediados por IgE y los componentes de las bebidas alcoholicas. Ademas ciertos colorantes y sustancias de conservación de los vinos pueden desencadenar cuadros semejantes asma inducida por la aspirina. La elevación anormal de acetaldehídos después de consumir alcohol, produce una elevada respuesta de leucocitos induciendo en los asmáticos una liberación masiva de histamina produciendo la crisis asmática.

LAS DROGAS

Durante mucho tiempo la marihuana fue considerada "droga puerta" o "de entrada" al servir como droga de inicio en el mundo de las substancias ilegales. Esta tendencia ha disminuido con el tiempo. En la actualidad la prevalencia total para esta droga es de 6.4%; observándose que es más consumido por los hombres (12.1%) que por las mujeres (1.1%).El grupo etéreo de mayor consumo es el de 30 a 39 años (11.7%) seguido por el de 25 a 29 (9.7%). El de menor consumo es el de 12 a 18 años (1.2% Los efectos respiratorios en parte se deben al alquitrán que contiene más que el tabaco (un cigarrillo de marihuana tiene 5 mg. de alquitrán y un cigarrillo de tabaco tiene 1.2 mg.). Los fumadores de marihuana desarrollan una menor capacidad de difusión pulmonar y un flujo espiratorio forzado, puesto que inhalan muy profundamente, retienen el humo en sus pulmones por un período más largo de tiempo, fuman el cigarrillo completo y además el humo no es filtrado. El uso crónico de hashi está relacionado con la ocurrencia de bronquitis, asma y sinusitis

Los efectos respiratorios tóxicos de la exposición a cocaína están comúnmente asociados con el abuso de la misma. Los efectos respiratorios varían de acuerdo con la ruta de su consumo como son, la aspiración-insuflación nasal, y la inhalación de humo (fumar) son las formas de exposición respiratoria. Las sibilancias se presentan en un 32% de fumadores habituales de cocaína y aumentos de exacerbaciones de asma. En un estudio cruzado doble ciego Tashkin y colaboradores[9] compararon los efectos sobre la vía aérea de la cocaína intravenosa y la cocaína inhalada por acción de fumar en 14 drogadictos. El estudio de Taskin indica que la cocaína fumada, en dosis comparable a las empleadas intravenosas, causa bronconstricción aguda que puede aparecer dentro de 3 minutos después de la exposición y tiene una duración mínima de 15 minutos. El mecanismo broncocostrictor puede ser un reflejo mediado por el parasimpático en respuesta a la irritación local (tópica) producida por el aerosol del alcaloide sobre la mucosa traqueobronquial, como resultado de las propiedades irritantes de la cocaína misma o por su alcalinidad. Para algunos es la combustión de la cocaína, y uno de sus productos, el metilesterecgonina, la causa de la hiperreactividad bronquial asociada a ella. Esto hace pensar que dichos efectos se deben influir de forma evidente en los fumadores asmáticos.

NUTRICIÓN

Los hábitos alimenticios tienen también importancia en el desarrollo y prevención del asma. Un estudio llevado a cabo en Australia apoya la tesis de que un determinado régimen alimenticio puede proteger frente al asma. Ponen de manifiesto que los adultos jóvenes que incluyen en la dieta leche de vaca, frutas (especialmente peras y manzanas) y verduras padecen menos de asma. Un déficit de antioxidantes como los que aportan las frutas y verduras puede dejar a los pulmones más vulnerables a los efectos irritantes, con lo que los ataques de asma en personas predispuestas serian más frecuentes. La leche entera se asoció con un 34 % menos de riesgo asmático y redujo el diagnostico médico de asma o atopia en un 30%. Las bebidas a base de soja doblaron la incidencia normal de asma

En el estilo de vida moderna en relación con la alimentación, se especula que la moda de sustituir las grasas lácteas por productos con grasas poliinsaturadas pueden barajarse como factor predisponerte de asma. Ingerir zumos de frutas, y verduras se asocia con menos asma. Sears y col[10] publicaron en Lancet un artículo en el que recomiendan la lactancia materna pueda reducir la probabilidad de atopia y asma. Por otro lado, también se ha publicado que los niños que toman cereales siendo aun lactantes tienen más posibilidades de padecer asma, de ahí que en la vida actual con menos lactancia materna y un mayor uso de cereales, que al parecer tiene antigenos similares a las gramíneas, pudieran ser factores predisponentes al desarrollo de asma. Estudios

japoneses han demostrado que niños japoneses que tomaban pescado una o dos veces a la semana tenían mas probabilidad de desarrollar asma que aquellos que lo comían una o dos veces al mes. La larva de anisakis presente en el pescado crudo esta muy relacionada con el desarrollo de asma.

En relación a la obesidad como factor predisponerte de asma el US Nacional Health and Nutrition Study, que empezó en 1988 y fue llevado durante 6 años en 7.500 niños, entre 4 y 17 años de edad, los investigadores encontraron que los niños mas gruesos tenían 77 por ciento mas probabilidad de desarrollar síntomas asmáticos que los no obesos. Sin embargo, la relación entre obesidad y asma no esta clara. Ser obeso puede contribuir a desarrollar asma, pero también el tener asma puede contribuir a ser obeso. La obesidad y falta de ejercicio son dos áreas de interés a investigar en este sentido.

ESTRÉS

Desde la antigüedad se ha reconocido que el paciente asmático sufre un padecimiento psicosomático, donde los aspectos emocionales juegan un papel relevante. El asma bronquial fue considerada desde la antigüedad una enfermedad psicosomática por la relevancia de los factores psicológicos en juego. Fue descrita por Hipócrates en el siglo IV antes de Cristo, en el siglo II de nuestra era por Areteus que realizó una descripción en términos de enfermedad psicosomática y, mas tarde, Maimonides publicó su tratado sobre asma dando una definición con marcado contenido psicológico. Los niños asmáticos que viven en un medio de inestabilidad afectiva, mejoran cuando se modifica estas condiciones. Madres dominantes, posesivas, controladoras en exceso influyen de forma evidente en los niños asmáticos.

En el asma infantil, la relación madre-niño suele aportar elementos emocionales que terminan produciendo la crisis. Un niño dependiente con miedo a la separación, perdida de afectividad de los padres, puede llegar a aprender que la crisis asmática implica una gran preocupación para sus padres y obtener así más atenciones de ellos[11].

Los trastornos psicológicos y los conflictos emocionales como el estrés la depresión y la ira pueden ocasionar que un individuo genéticamente predispuesto desarrolle asma.

En el caso de la población infantil se ha demostrado que los niños que viven en familias acogedoras solo el 5% desarrollan asma a la edad de tres años, frente a un 25 de aquellos que habitan en hogares con graves problemas de estrés.

A menudo resulta imposible determinar si los problemas psicológicos son causa o consecuencia de la gravedad del asma. Mientras que los índices de depresión entre la población se mantiene en el 12 % en el hombre y 21 % en la mujer, entre los pacientes con asma grave la proporción se incrementa al 20% en los hombres y al 50% en las mujeres, constituyendo un circulo vicioso.

Investigaciones realizadas en Finlandia en un grupo de 90 niños entre 6 y 13 años con asma crónica, durante 18 meses, mostraron que los acontecimientos muy negativos aumentaban significativamente el riesgo de nuevos ataques de asma durante las semanas siguientes. Dicho riesgo se incrementaba si la situación diaria del niño se caracterizaba por atravesar múltiples factores estresantes, tales como falta de cuidado paterno, hogar deficiente y problemas escolares, acontecimientos negativos, como fallecimiento de un abuelo, ruptura de familia por divorcio de los padres etc.

En las personas que son asmáticas, los conflictos emocionales también exacerban los síntomas, sobre todo con la edad. Los factores emocionales podrían desempeñar un papel predominante hasta en 45 % de los casos a partir de los 45 años. A su vez, el asma crea problemas psicológicos y trastornos psíquicos. La asociación entre la depresión y el asma puede deberse a las experiencias que se derivan de padecer esta enfermedad crónica. El no poder asistir al colegio, no realizar ciertas actividades físicas o profesionales, no poder respirar por la noche o acudir a servicios de urgencia puede abocar a una sensación de desesperanza y afectar negativamente la capacidad del paciente para enfrentarse a los problemas asociados con la enfermedad y las relaciones familiares, conduciendo a la depresión.

BIBLIOGRAFÍA

1. E N Grant, R Wagner, K B Weias. Observations on emerging pattern of asthma in our society. J Allergy Clin Immunol 1999;104:S1.
2. World wide variation in prevalence of symptoms of asthma , allergic rhinoconjuntivitis and atopic eczema. ISAAC. The International Study of Asthma and Allegies in Childhood (ISAAC) steering Committee. Lancet 1998;351:1225
3. E:G. Weinberrg. Urbanization and childhood asthma: An African perspective. J.Allergy Clin Immunol 2000;105:244.
4. J.Q. Koenig. Air pollution and asthma. J Allergy Clin Immunol 1999;104: 717
5. M.L. Larson, M.Frisk, J. Hallstrom, J. Kiviloog, Bo Lundback. Environmental Tobacco smoke Exposure During Childhood is Associated with

Increased Prevalence of Asthma in Adults. Chest, 2001;120:711
6. P Leuenberger, J Schawartz, U Ackermann-Liebrich, K Blaser, G Bolognini, JP Bongard, O Brandli , P Braum, C Bron and M Brutsche. Passive smoking exposure in adults and chronic repiratory symptoms (SAPALDIA Study). Swiss Study on Air Pollution and lung Diseases in Adults, SAPALDIA Team. Am J. Respir Crit Care Med 1994;150;1222
7. R A Silverman, E D Boudreaux, P G Wodruff, S Clark, C A Camargo, Cigarret Smoking Among Asthmatic Adults Presenting to 64 Emergency Departments CHEST 2003;123:1472
8. H Vally, BSc Hons, N de Klerk, P J Thompson. Alcoholic drinks: Important triggers for asthma
9. Taskin DP, Khalsa ME, Gorelick D, et al. Pulmonary status of habitual cocaine smokers. Am Rev Respir Dis 1992; 145: 92-100
10. M R Sears, J M Greene, A R Willan, D R Taylor, En M Flannery, J O Cowan, G R Herbison, R Poulton. Lancet 2002;360:901 Long-term relation between fastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study
11. S Sandberg, J Y Paton, S Ahola, D C McCann, D McGuinness, C R Hillary, H Oja. The role of acute and chronic stress in asthma attacks in children. The Lancet 2000;356:9820

HISTORIA NATURAL DEL ASMA. DETERMINANTES DEL ASMA DEL ADULTO Y ASMA INFANTIL

J.M. Ignacio García
Servicio de Neumología. Hospital Serranía de Ronda. Málaga

HISTORIA NATURAL DEL ASMA

El asma es una enfermedad crónica cuyo curso se extiende a todas las etapas de la vida. Los avances registrados en los últimos años se han mostrado útiles, al menos desde el punto de vista teórico, para que los asmáticos puedan desarrollar una vida normal. Sin embargo, seguimos sin disponer de información suficiente sobre su historia natural lo que imposibilita, por el momento, el desarrollo de estrategias dirigidas a su prevención primaria. Hasta hace pocos años, sólo disponíamos de estudios retrospectivos que son difíciles de interpretar por sus posibles sesgos. Hoy en día, disponemos de información de algunos estudios longitudinales y prospectivos, bien diseñados, que están siguiendo a cohortes de sujetos desde su nacimiento, que están modificando muchos de los conceptos que hasta ahora teníamos sobre el desarrollo, expresión clínica y evolución de la enfermedad. De todos estudios, esperamos poder obtener información que nos permita, en pocos años, conocer mejor la historia natural del asma y la mejor forma de prevenirla

Hasta hace pocos años, pensábamos que el asma era igual de frecuente en todas las edades y que se trataba de una enfermedad crónica progresiva cuyo ultimo periodo era el más largo y severo. Hoy, sabemos que esto no es así, que en su desarrollo interviene la genética y un buen número de factores ambientales (protectores o desencadenantes) que podrían actuar en todas las etapas de la vida. El papel de los factores ambientales, en la descompensación del paciente con asma diagnosticada, es claro y bien definido; también, parece evidente el papel de algunos de ellos en el desarrollo de la enfermedad.

Está claro que un porcentaje muy importante de las personas que padece asma crónica sufre sus primeros síntomas en los primeros años de vida[1]. El estudio Tucson muestra que el 34% de los niños incluidos en este estudio tuvieron sibilancias durante los 3 primeros años de vida y que un 14% seguían teniéndolas a los 6 años[2]. En los niños con sibilancias precoces transitorias las infecciones parecen ser el factor dominante y, en los niños con sibilancias persistentes, la atopia parece el factor patogénico más relevante. Otro estudio longitudinal, realizado en el Reino Unido, muestra que sólo una pequeña proporción de las personas con asma padecía los síntomas de manera continuada y que, en la mayoría de los casos, los síntomas seguían un curso intermitente[3]. El estudio Melbourne con niños incluidos a la edad de 7 y 10 años y seguidos hasta los 42 años, muestra que el 85% del grupo control, el 60% del grupo con asma episódica y el 21% del asma persistente y persistente severo estaban libre de síntomas a los 42 años. En los pacientes con asma episódico, el 33% seguía teniendo asma episódico y el 6% tenía asma persistente (había incrementado el grado de asma). De los pacien-

tes con asma persistente en el momento de la inclusión, seguían teniendo asma en el 71% del grupo con asma persistente y en el 89% de los niños con asma persistente severo. Por otro lado, había mejorado el grado de severidad en el 47% de los pacientes con asma severo y había desaparecido el asma en el 29% del grupo con asma persistente y en el 11% del asma persistente severo[4].

Según estos estudios, el patrón del asma durante la infancia nos indica, con una alta probabilidad, lo que va a ocurrir durante la edad adulta. Los niños con asma episódica, generalmente, van a evolucionar bien y van a curar su asma completamente; un pequeño porcentaje va a presentar síntomas intermitentes o persistentes leves sin repercusiones funcionales. Por el contrario, la mayoría de los niños con asma persistente tiene reducida función pulmonar y continuará presentando síntomas durante la edad adulta.

Extrapolando los datos del estudio Melbourne y teniendo en cuenta la distribución del asma en el niño, se esperaría que el 58% de los niños tuviera una completa resolución de los síntomas en la edad adulta. El estudio inglés reporta que el 73% de la población que tuvo pitos en la infancia está libre de síntomas a los 33 años[3] y el estudio Tasmanian, un 74% a la misma edad. Los resultados, en todos estos estudios, parecen similares y las diferencias, probablemente, se puedan explicar por la diferente forma de estratificar a los pacientes reclutados[5]. Recientemente, un nuevo estudio[6] añade nuevos matices a las anteriores afirmaciones; se encuentra que, en una cohorte de sujetos seguidos desde el nacimiento hasta los 26 años el 51,4% de los sujetos estudiados ha tenido más de un episodio de sibilancias a los 26 años; el 14,5% tenía pitos que persisten desde la infancia hasta los 26 años; en el 27%, las sibilancias habían curado y, en el 12,6%, tuvo síntomas precoces que vuelven a aparecer a los 26 años. Se encuentra que los síntomas de asma son mucho más precoces en los casos que remite durante la adolescencia y recidivan en la edad adulta temprana que en los casos que van a remitir y la recidiva no va a ocurrir; esto sugiere que los factores ambientales interaccionan en las primeras etapas de la vida (prenatal, primera o segunda infancia) con genes específicos que son cruciales para el desarrollo de una forma crónica y persistente de asma. También, se encuentra que existe una fuerte asociación entre asma y desarrollo de IgE específica contra cierto alergenos (ácaros) lo que sugiere que el grado de exposición en la primera infancia a estos alergenos determinaría el riesgo de asma y, por último, que la exposición a excrementos de animales, en los primeros años de vida, tendría un papel protector, La identificación de estos factores será crucial, en un futuro, para poder establecer la prevención primaria.

ALTERACIONES FUNCIONALES

Las alteraciones funcionales las podemos analizar desde dos puntos de vista:

1. Alteraciones funcionales detectadas en los estudios epidemiológicos en desarrollo.
2. Alteraciones funcionales a largo plazo en el paciente con asma diagnosticado.

1. Alteraciones funcionales detectadas en los estudios epidemiológicos en desarrollo

Los estudios que siguen a los sujetos desde el nacimiento sugieren que el déficit de función y de crecimiento pulmonar se detecta en un porcentaje importante de sujetos tras los primeros síntomas de asma.

En el estudio Melbourne, a los 42 años, la función pulmonar del grupo con asma episódico no difería, significativamente, del grupo control. En los incluidos en el grupo del asma persistente, la función era, significativamente, menor al inicio del estudio, se mantuvo baja en el tiempo aunque estas diferencias no se incrementaron de una forma significativa[4]. Recientes estudios australianos confirman que sólo un pequeño porcentaje de todos los asmáticos persistentes (10-15 % del total de los asmáticos) desarrollan una forma persistente severa.[8]. Las alteraciones funcionales se comportan de una forma similar en todos los estudios y llama la atención que, en los pacientes con flujos bajos no se detecta un declinar progresivo a diferencia de lo publicado en los pacientes con asma del adulto[9-11]. Esto podría indicar que, probablemente, el patrón patogénico del inicio del asma en el niño y en el adulto sea diferente. El estudio Danés del asma muestra un mayor declinar en la función en el asma de inicio que en los pacientes reclutados que ya tenían asma previamente diagnosticado. (8). El estudio de SEARS y col., confirma que los pacientes con asma tienen valores funcionales, incluido la relación FEV1/FVC, más bajo que los no asmáticos. Sugiere que estos déficit están fuertemente asociados con la severidad de la enfermedad y piensa que se correlaciona con alteraciones en la función y en las estructuras de los bronquios que contribuyen a la persistencia de los síntomas. Parece que la función pulmonar baja se detecta, en los primeros años de edad escolar, en los sujetos en los que el asma va a persistir o va a remitir para volver a aparecer más tarde; sin embargo, en la mayoría de estos sujetos la función no se continuará deteriorando después de esa edad. Según estos hallazgos, sería lógico pensar que el crecimiento del pulmón en edad preescolar es susceptible a los efectos de la inflamación asociada al asma persistente y que, sí esta afirmación es correcta, las estrategias de prevención del deterioro de la función pulmonar deberían realizarse en

niños muy jóvenes, en los cuales la enfermedad se está iniciando[6].

2. Alteraciones funcionales a largo plazo en el paciente con asma diagnosticado

Un estudio, recientemente publicado que sigue a asmáticos durante 26 años muestra que el 41% no tenía obstrucción crónica al flujo aéreo; un 43% tiene una obstrucción reversible; el 16%, obstrucción crónica al flujo aéreo; el 23% tenía un factor de transferencia reducido y, solo un 5% tenía un factor de transferencia bajo + una obstrucción irreversible (compatible con EPOC). Los pacientes, con obstrucción reversible, eran los que con mayor frecuencia tenían síntomas de pitos, ataques de asma o HRB; en los pacientes con obstrucción irreversible, los síntomas que predominan son los de tos, expectoración y disnea; estos pacientes son los que, inicialmente, tenían un FEV1 más bajo, menos obstrucción reversible y, sorprendentemente, una HRB menos severa. El 80% de los pacientes que al final del estudio estaban tomando medicación antiinflamatoria, tenía obstrucción aunque desarrollaba obstrucción irreversible con menor frecuencia; esto podría sugerir que el tratamiento antiinflamatorio no previene el progresivo deterioro de la función pulmonar o, bien, que se introduce tarde y precisaría ser prescrito antes para que los paciente se beneficien desde el punto de vista funcional[12]. El tabaco se correlacionó con un factor de transferencia bajo, pero no con el desarrollo de obstrucción irreversible a los 42 años. Aunque existen otros estudios que muestran que la función pulmonar declina más en el asmático fumador que en el no fumador[10]. El sexo femenino fue un factor de riesgo para la disminución del factor de transferencia en las pacientes que no tomaban corticoides.

Varios estudios correlacionan la obstrucción no reversible en el asma con la duración y severidad de la enfermedad[13-14]. Sin embargo, Vonk JM y col encuentran que la duración del asma a los 26 años de seguimiento no tenía correlación con la obstrucción crónica irreversible. Esto podría sugerir que la obstrucción viniera definida, más bien, por el retraso en el inicio del tratamiento antiinflamatorio que por la duración del asma.

FACTORES DE RIESGO PARA ASMA

Genética

La genética del asma es compleja. El riesgo relativo de padecer asma, entre familiares de primer grado de un asmático, varía según los diferentes estudios, pero oscila entre 2.5 y 6. Los estudios en gemelos muestran que la concordancia es mayor en monocigóticos que en dicigóticos. Los análisis genéticos de la población sugieren un modelo poligénico para el asma y un gen mayor para la IgE, cuyo modelo de herencia está por definir.

Existen diversas regiones del genoma que se han relacionado con el asma (Cromosoma 5,6, 11, 12 y 13) por estar involucradas en la producción de proteínas que participan en la fisiopatología de la enfermedad o por estar asociadas al fenotipo (asma, hiperreactividad (HRB), IgE etc). Sin embargo, estas asociaciones no se dan en todas las poblaciones o razas y, por otro lado, el ambiente puede modificar la expresión de los genes.

Factores ambientales

Son los que interactúan con la susceptibilidad genética del sujeto para favorecer o frenar la aparición del asma. Sin embargo, un factor de riesgo no es un factor causal.

Alergenos. El factor ambiental de mayor riesgo para el asma es, sin lugar a dudas, la exposición a alergenos. Sin embargo, la alergia no es, necesariamente, la causa del asma; es posible que exista un origen común en ambas patologías y el ambiente que rodee al sujeto sea el que determine que aparezca alergia, asma o las dos. El momento de la vida en el que se produce la exposición, así como la dosis de exposición deben tener mucha importancia aunque no lo explica todo[20-22].

La hipótesis de la Higiene: Diversos estudios han puesto de manifiesto que diferentes indicadores de contactos infecciosos como el número de hermanos, asistencia a guarderías, contacto con endotóxinas en granjas, dietas macrobióticas o el padecimiento de algunas enfermedades infecciosas se relacionan con una menor tasa de asma

Infecciones virales

Especialmente, el virus sincitial respiratorio (VSR) se ha relacionado muy consistentemente, con la aparición de sibilancias en etapas posteriores de la vida. Sin embargo, este riesgo desaparece durante la adolescencia.

Factores nutricionales

Ciertos costumbres sociales, alimentos precocinados con alto contenido en sal, ácidos grasos saturados, con déficit en Vitamina C y Magnesio se han correlacionado aunque ningún estudio de intervención lo ha demostrado. La obesidad, especialmente en mujeres, parece ser un factor de riesgo para asma.

Factores neonatales

Mayor o menor duración del embarazo, lactancia materna se han sugerido como factores protectores de asma y alergia y podría ocurrir que lo fuera en algún subgrupo de sujetos pero no en todos. No hay correlación en el adulto entre asma y peso al nacer.

Tabaco y contaminación

No parece existir ninguna duda de que el hábito tabáquico materno aumenta el riesgo de asma hasta un 36% a los 6 años y un 13% después. Por el contrario, la contaminación atmosférica parece contribuir poco al aumento de esta enfermedad

Determinantes del asma del niño

- Una historia familiar de atopia es un factor de riesgo importante para la atopia del niño.
- El asma está ligado a la atopia de los padres y a la atopia que se acompaña de sibilancias. La mayor asociación es con la atopia materna.
- Una historia materna de asma y/o rinitis es un factor de riesgo para inicio del asma y para padecer sibilancias recurrentes durante la infancia
- Síntomas persistente + asma materna y rinitis.
- Marcadores de alergia: prick test, eosinofilia y otros marcadores de inflamación se correlacionan con la severidad y persistencia del asma infantil. No ocurre lo mismo en el adulto.
- Sexo masculino es un factor de riesgo para el asma prepuberal y el sexo femenino es un factor de riesgo para la persistencia del asma en el tránsito de niño a adulto. Los niños con asma suelen remitir más que las niñas en la transición de niño a adulto.
- La bronquiolitis severa (que causa hospitalización) en los dos primeros años de vida tiene una mayor probabilidad de asma (Indicador temprano para asma y alergia a los 7 años)[15].
- Tabaco: el hábito tabáquico en la embarazada aumenta, significativamente, el riesgo de asma; el hábito tabáquico en el padre aumenta el riesgo, pero menos.
- Edad de presentación: precocidad, más probabilidad de persistencia o reaparición de síntomas en edad adulta. La coexistencia con atopia es factor de riesgo para la persistencia independientemente de la edad de presentación.
- Severidad y frecuencia de los episodios, síntomas frecuentes y severos se correlacionan con síntomas recurrentes en adultos.
- Función pulmonar, existe una correlación entre la función pulmonar en niños y adultos. Persistente reducción de la función pulmonar y aumento en la HRB están correlacionados con una persistencia de los síntomas en adulto. .
- La HRB al año es un indicador inespecífico de función anormal. La HRB a los 6 años, particularmente si persiste, está mas específicamente relacionado con asma.

Relaciones entre el asma del niño y del adulto

El patrón clínico es muy importante, a edad más temprana de inicio de síntomas, mayor riesgo de recaída, éste disminuye por cada año de incremento en la edad de inicio. Los sibilantes tardíos tienen más probabilidad de asma en la adolescencia aunque suelen ir remitiendo lentamente hasta curar. Si se hacen atópicos, aumenta el riesgo de asma persistente leve en la edad adulta. Los sibilantes persistentes en niños con función pulmonar alterada en adolescencia, si persiste la inflamación, tendrán una mayor probabilidad de asma severa en edad adulta. Los niños con asma más severa probablemente, han tenido un infección que incrementa el patrón de respuesta del linfocito Th2; defectos funcionales congénitos o adquiridos pueden ser los responsables de síntomas recurrentes a lo largo de la vida, sobre todo, si el paciente es fumador. La sensibilización a polvo de casa, epitelio de gato y la HRB PC 20 < 8 mg/ml predicen la persistencia de los síntomas; un test broncodilatador mayor de un 10 % entre la edad de 9 y 21 años también predice persistencia o recaída; sexo femenino y fumar a la edad de 21 años también aumenta el riesgo de asma en la edad adulta. La función pulmonar era más baja en los incluidos con pitos persistentes que en los que no tenían pitos persistentes. Los factores de riesgos para la persistencia eran sensibilización al polvo de casa, HRB, mujer y tabaco. Para la recaída alergia a polvo de casa, inicio de síntomas tempranos e HRB. Estos hallazgos, junto a una función pulmonar baja, sugieren que los síntomas en la edad adulta vengan determinados por eventos acontecidos en la infancia temprana[16]. Datos extraídos de la población española incluida en el Estudio Europeo muestra que los determinantes para el asma del adulto serían la hiperreactividad bronquial y la atopia al polen de timotea.[19].

Podríamos concluir diciendo que: los sibilantes son muy frecuentes en nuestra población; que la mayoría sigue un curso benigno desapareciendo o presentando síntomas intermitentes a lo largo de la vida; que, entre los pacientes diagnosticados de asma, el curso de la

enfermedad es variable, un 16% presenta obstrucción no reversible a los 26 años y sólo un 4.6% de los asmáticos diagnosticados sigue un tratamiento para asma grave; por último, que la mayoría de los eventos parece que ocurre en la infancia temprana y que nos urge identificar cuáles serán los niños con síntomas que tienen riesgo de desarrollar formas persistentes de asma para intentar aplicar medidas preventivas y terapéuticas precoces que frenen el desarrollo o la progresión de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yuginger J, Reed Ce, O'Connell EJ, Melton LJIII, O'Fallon WM, Silverstein MD. A community based study of the epidemiology of asthma: indicence rates, 1964-1983. Am Rev Respir Dis 1992; 146: 888-894
2. Martínez FD, Wright AL, Taussig LM et al Asthma and wheezing in the six years of life. N Engl. J Med 1995; 332: 133-138.
3. Strachan DP, Griffiths JM, Johnton ID et al. Ventilatory function in British adult after asthma or wheezing illness at ages 0-35. Am. J. Respir Crit Care Med 1996; 154: 1629-1635.
4. Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A. The Melbourne Asthma Study: 1964-1999. J. Allergy Clin Immunol 2002; 109: 189-194.
5. Jenkins MA, Hopper JL; Bowes G et al. Factors in childhood as predictors of asthma in adult life. Br Med J 1994; 309: 90-93.
6. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, Herbison P, Silva PA, Poulton R. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adult. N Engl J Med 2003; 349: 1414-1422.
7. Taussing LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martínez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. J. Allergy Clin Immunol 2003; 111: 661-675.
8. Ulrik CS, Baker V. Markers of impaired growth of pulmonary function in children and adolescents. Am. J. Respir Crit Care Med 1999; 160: 40-44
9. Peat JK, Woolcock AJ, Cullen K. Decline of lung function and development of chronic airway limitation: a longitudinal study of non smokers and smokers in Busselton, Western Australia. Thorax 1990; 45: 32-37.
10. Lange P, Parner J, Vestro J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow up study of ventilatory function in adult with asthma. N. Engl. J. Med 1998; 339: 1194-1200.
11. Ulrik CS, Backer V. Nonreversible airflow obstruction in life-long nonsmokers with moderate to severe asthma. Eur Respir J 1999; 14: 892-896.
12. Vonk JM, Jongepeir H, Panhuysen CIM, Schouten JP, Bleecker ER, Postma DS. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patient with asthma alter 26 years of follow up. Thorax 2003; 58: 322-327
13. Brown PJ, Greville HW, Finucane KE. Asthma and irreversible airflow obstruction. Thorax 1984; 39: 131-136.
14. Finucane KE, Greville HW, Brown PJ. Irreversible airflow obstruction. Evolution in asthma. Med J Aust 1985; 142: 602-604.
15. Sigurs N, Bjarnason, R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncitial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. Am J. Respir Crit Care Med 2000; 161: 1501-1507.
16. Martínez FD. Links between paediatric and adult asthma. J. Allergy Clin Immunol 2001: 107: S449-S455.
17. Martínez FD. Toward asthma prevention- Does all that really matters happen before we learn to read?. N Engl J Med 349: 1473-1475.
18. Davies DE, Wicks J, Powell RM, Puddicombe SM, Holgate ST. Airways remodelling in asthma: New insights. J. Allergy Clin Immunol. 2003; 111: 215-225.
19. Basagaña X, Sunyer J, Zock JP, Kogevinas M, Urrutia I, Maldonado JA, Almar E, Payo F, Antó JM et al. Incidence of asthma and its determinants among adults in Spain. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 1333-1137.
20. British Guidelines on the Management of asthma. Thorax 2003; 58 (suppl I):3-9.
21. Guía Española para el manejo del asma.2003. http://www.separ.es.
22. Global Initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention NHLBI/WHO workshop Report. 2002. http://www.ginaasthma.com