

Sábado 13 de noviembre de 2004

Mesa Redonda:
"Actualización y avances"

Moderador:

Enrique Rodríguez-Salinas Pérez
Pediatra, CS Guadarrama, Área 6, Madrid

■ **Enuresis nocturna primaria monosintomática**

M^a Isabel Úbeda Sansano, Roberto Martínez García, Javier Díez Domingo y Trinidad Álvarez de Laviada Mulero
Pediatras, CS de la Eliana, Valencia.

■ **Faringoamigdalitis aguda**

Enrique Rodríguez-Salinas Pérez
Pediatra, CS Guadarrama, Área 6, Madrid

■ **Diabetes mellitus**

Raquel Barrio Castellanos
Pediatra, Endocrinóloga. Unidad de Diabetes Pediátrica. Servicio de Pediatría, Hospital Ramón y Cajal, Madrid

■ **El niño con asma, ¿un adulto con asma?, ¿qué sabemos sobre la historia natural de la enfermedad?**

Carlos A. Díaz Vázquez
Pediatra, CS de Moreda. Servicio Asturiano de Salud Área 7 (Mieres). Coordinador del Grupo de Vías Respiratorias de la AEPap

Textos disponibles en
www.aepap.org

¿Cómo citar este artículo?

Díaz Vázquez CA. El niño con asma ¿un adulto con asma?, ¿qué sabemos sobre la historia natural de la enfermedad? En: AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2004. Madrid: Exlibris Ediciones, 2004; p. 89-98.

El niño con asma ¿un adulto con asma?, ¿qué sabemos sobre la historia natural de la enfermedad?

Carlos A. Díaz Vázquez

*Pediatra, CS de Moreda,
Servicio Asturiano de Salud Área 7 (Mieres)
Coordinador del Grupo de Vías Respiratorias de la AEPap
cadiaz@accessible.org*

RESUMEN

El pediatra, cuando se enfrenta al reto de identificar a un niño como asmático, no puede, ni debe, por menos que preguntarse cuál será el futuro a largo plazo de la enfermedad.

La idea, durante tanto tiempo asentada, de que el asma es una enfermedad eminentemente de carácter transitorio, no puede sostenerse por más tiempo. Y más cuando esta aparente buena evolución ha hecho que, en muchos casos, el diagnóstico se haya retrasado de una forma inaceptable.

La historia natural del asma, dibujada cada vez con mayor nitidez gracias a los estudios longitudinales de cohortes, nos dice que el asma que debuta por encima de los 6 años persiste de forma general y que cuando el inicio es por debajo de esa edad, hasta dos tercios de los niños seguirán con síntomas de adulto.

Desde el punto de vista práctico, el pediatra necesita elementos que le ayuden a diferenciar entre los niños con asma que persistirá y los que no. En la actualidad el factor más fuertemente asociado a dicha persistencia es la atopia: sensibilización demostrada a neumo y/o trofoalergenos, antecedentes personales de atopia (rinitis, eccema) o padres asmáticos. Este fenotipo "sibilancias-asma atópico" resulta fácil de identificar.

Otro factor fuertemente asociado es el comportamiento clínico del asma durante la infancia, tal que a mayor severidad y riqueza de manifestaciones clínicas, mayor probabilidad de persistencia.

Otros factores estudiados son menos constantes y no resultan útiles de forma aislada para definir un escenario evolutivo individualizado.

INTRODUCCIÓN: MITOS Y REALIDADES

El asma continúa siendo, por su elevada prevalencia y su impacto sobre la vida familiar y sobre el sistema sanitario, un problema de gran relevancia en la edad pediátrica¹⁻².

No obstante resulta paradójico que en los últimos 20 años se hayan producido tan pocos avances en el campo de la terapéutica, donde sólo merece la pena destacar el viaje de ida y vuelta del Nedocromil, la ampliación del arsenal corticoideo con la Fluticasona pero con un perfil similar a la ya existente Budesonida, la extensión del uso de beta2 de larga duración a la infancia, la inclusión del Montelukast que constituye el único antiinflamatorio por vía oral específicamente dirigido a las vías respiratorias y las incipientes pruebas sobre tratamiento anti-IgE.

Por el contrario, el conocimiento sobre la enfermedad en términos epidemiológicos se ha incrementado considerablemente. Culpa de esto lo tienen estudios como el ISAAC³⁻⁴ (Internacional Study on Asthma and Allergies in Childhood) y los estudios de cohortes que ahondan en la historia natural y los factores determinantes del asma (Tucson⁵⁻⁸, Melbourne⁹⁻¹⁰, MAS¹¹⁻¹²...).

Los tres principales retos con los que se enfrenta el pediatra ante un niño con episodios de sibilancias son, en primer lugar, decidirse a dar el paso de identificar al paciente como "niño con asma". En segundo lugar, tomar las decisiones terapéuticas y de seguimiento más adecuadas, acordes con el estado actual de los conocimientos y que más beneficien al niño; y en tercer lugar establecer un posible escenario individualizado en lo que respecta a la evolución de su asma.

El diagnóstico de asma debe realizarse utilizando criterios operativos, que permitan al clínico de una forma relativamente simple establecer cuándo un niño ha

Tabla I. Criterios diagnósticos de asma (modificado de 13-14)

Edad	Criterio	Validez	Condición
0-23 meses	Tres episodios de sibilancias de al menos 1 día de duración y que hayan afectado al sueño, con aceptable respuesta a tratamiento broncodilatador	Suficiente	
2-5 años (incluye niños mayores no colaboradores)	Tres episodios de sibilancias de al menos 1 día de duración y que hayan afectado al sueño, con aceptable respuesta a tratamiento broncodilatador	Suficiente	
6-13 años	Tres episodios de sibilancias de al menos 1 día de duración y que hayan afectado al sueño, con aceptable respuesta a tratamiento broncodilatador	Orientativo	
	Síntomas recurrentes o continuos relacionados con asma (tos crónica de predominio nocturno o matutino, pitos o disnea nocturna, fatiga o tos con el ejercicio físico, el frío o las emociones) en presencia de antecedentes personales o familiares de atopia	Orientativo*	Test de broncodilatación, variabilidad o de ejercicio positivos (al menos uno de ellos)**
	Síntomas con el ejercicio físico	Orientativo*	Test de ejercicio positivo**
	Un episodio de sibilancias con un test de broncodilatación positivo utilizando FEV1 para su determinación	Suficiente**	

* Precisa cumplir la condición

** La negatividad del test no excluye el diagnóstico de asma

alcanzado el umbral que permite identificarlo como asmático. La Tabla I muestra una propuesta de criterios diagnósticos de asma según edad. Esta propuesta, modificada de otras previas¹³⁻¹⁴, se publica por primera vez en este trabajo. Estos criterios deberían ser aplicados sin tener en cuenta la posible evolución de ese niño. La impresión clínica de que un niño mejorará pasado un cierto tiempo (espontáneamente o no) no puede soslayar el hecho de que ese niño cumpla criterios de diagnóstico de asma.

Las mejores decisiones en cuanto al seguimiento y la terapéutica son aquellas que más benefician al niño y adolescente con asma. Nuestro Grupo aboga por una intervención basada en la comunidad, donde el eje de la acción es el niño, la familia y el entorno en el que se mueve el niño¹⁵⁻¹⁶. Esta tendencia se está plasmando en programas de atención al niño y adolescente con asma que, aunque lentamente, van extendiéndose por nuestro país. Estos planes y programas^{14,17}, en lo que al sistema sanitario respecta, ponen el énfasis en la Atención

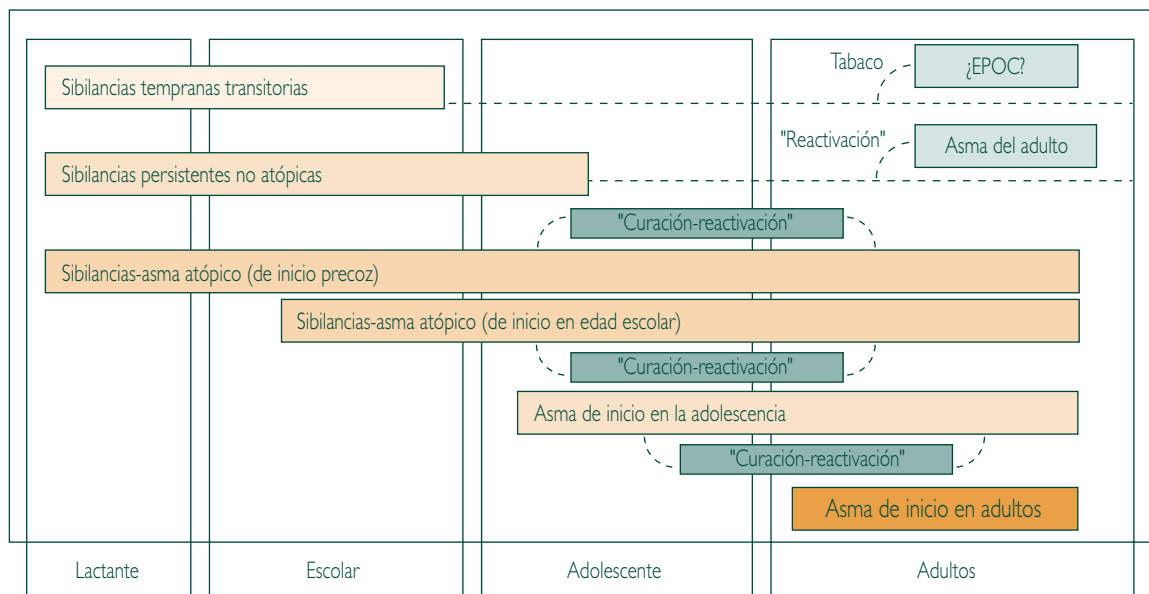
Primaria de salud; siendo la coordinación entre niveles un pilar fundamental de la acción.

El tercer reto, estableciendo escenarios individualizados de evolución, nos hablan en definitiva de pronóstico de la enfermedad.

Existen muchos mitos con respecto a la evolución del asma de los niños. Estos mitos han sido en ocasiones fomentados por parte de los propios profesionales, inventándose nombres menos "duros" (bronquitis sibilante, espástica, catarro descendente...), o minimizando la transcendencia de la enfermedad con ideas como que al llegar a la adolescencia el problema pasará.

Esto ha calado entre la población. En una encuesta "salvaje" activa durante el primer semestre de 2004 en el portal de asma Respirar (www.respirar.org) con más de 1.200 respuestas recibidas, fueron mayoría los visitantes que consideraban que el asma se curaba al llegar a la edad adulta¹⁸.

Figura 1. Aproximación al árbol de la Historia Natural del Asma (tomado de 19)



Los estudios de cohortes han permitido identificar diferentes fenotipos de la enfermedad asmática así como sus posibles escenarios evolutivos. El gráfico muestra las formas de expresión del asma en base a la etapa de la vida en la que aparece, así como sus posibles evoluciones en las etapas posteriores a su debut.

En la actualidad no hay razón para este optimismo. Los conocimientos de los que disponemos sobre la historia natural del asma, que en definitiva es la que puede aproximarnos al pronóstico, nos dicen que, por el contrario, son muchos los niños con asma en los que persistirá o se reactivará su asma al llegar a la edad adulta. Sobre ello hablaremos a partir de este punto.

HISTORIA NATURAL DEL ASMA

El concepto historia natural de una enfermedad, en este caso del asma, hace referencia al comportamiento de la misma en el tiempo, a lo largo de la vida de una persona hipotética. Con la historia natural se generan escenarios o modelos evolutivos que intentan definir los factores que intervienen en su génesis, desarrollo, progresión, mantenimiento y curación.

Si la historia natural fuera un proceso lineal unívoco sus hallazgos serían fácilmente aplicables a la per-

sona real que desarrolla esa enfermedad. Desgraciadamente, en medicina, la práctica totalidad de los procesos admiten bifurcaciones y alternativas evolutivas, generándose un auténtico árbol de posibles historias naturales o escenarios evolutivos. A más ramificaciones posibles, alternativas evolutivas existan, más complejo se hace intentar aplicar a una persona concreta los conocimientos provenientes del estudio de la historia natural. Resulta crucial pues, conocer los factores que determinan una u otra evolución, en la idea de poder aplicar dichos conocimientos a un caso concreto.

La Figura 1 muestra los escenarios evolutivos más frecuentes y mejor definidos en este momento¹⁹.

LAS FUENTES DE LA HISTORIA NATURAL

Los conocimientos actuales sobre la historia natural del asma proceden de estudios longitudinales de cohortes y de base poblacional. Es ésta la única vía de conocer el

Tabla II. Principales características de los estudios de cohortes de interés en la Historia Natural del Asma *(tomado de 19)*

Estudio	País	Año de inicio cohorte	Tamaño inicial cohorte	Edades revisión*	Tipo de población
Cohorte Británica	Reino Unido	1958	5.801	7-11-16-23-32 años	General
Melbourne	Australia	1964	378	7-14-21-28-35-42 años	Niños con historia de sibilancias
Tasmania	Australia	1968	1.494	7-32 años	General
Settipane	Estados Unidos	1969	1.601	21-29-40 años	General
Tucson	Estados Unidos	1980	1.246	0-4-9 meses y 2-3-6-8-11-13-16-18 años	General
Newcastle	Australia	1982	718	(8-10)-12-14-16-(18-20) años	General
Southampton	Reino Unido	1987	2.289	6-16 años	General
MAS	Alemania	1990	1.314	1-3-6-12-18 meses y 2-3-4-5-6-7 años	General

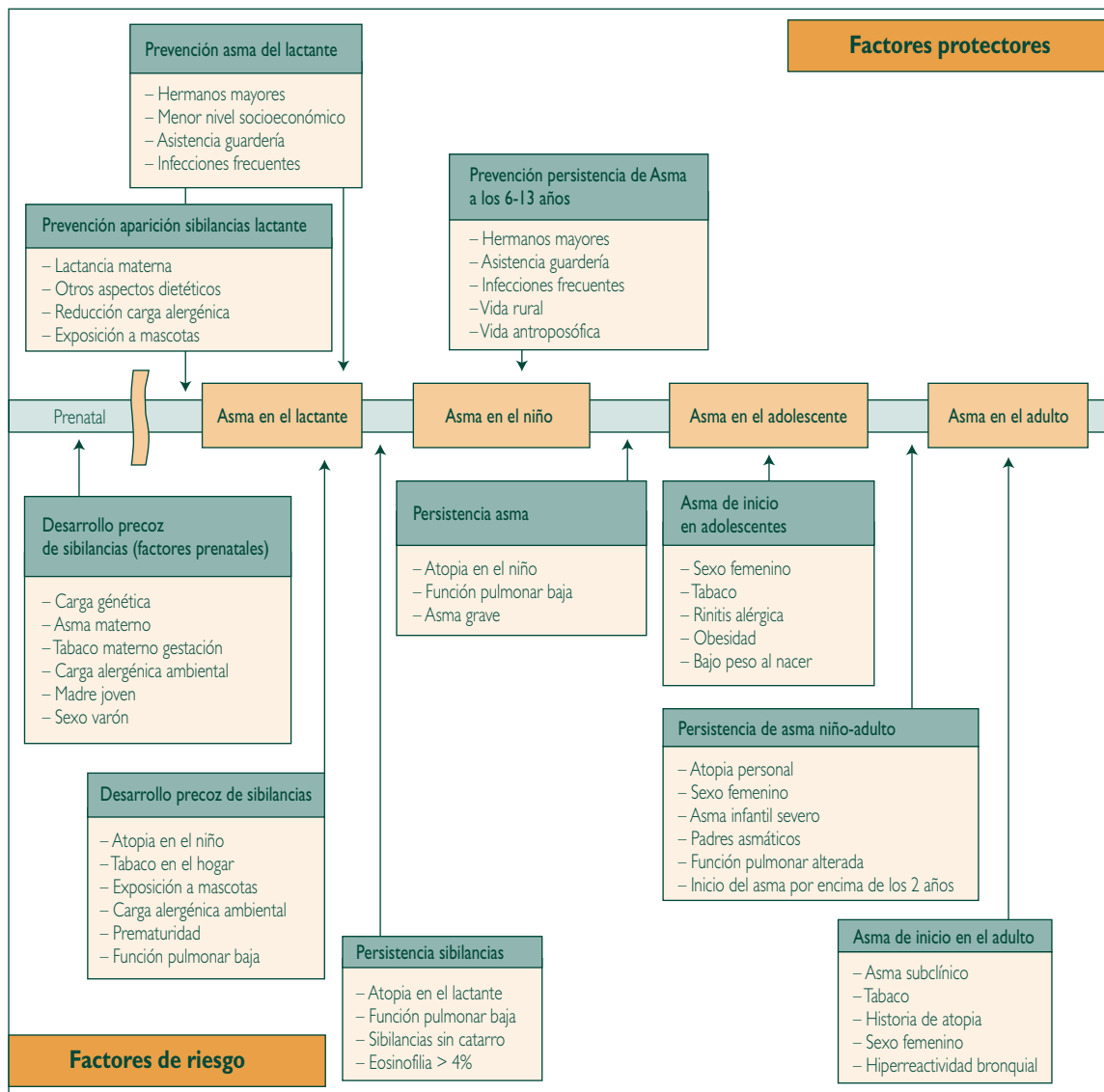
* Edad aproximada que tenía la población en cada uno de los puntos de corte del estudio

comportamiento de la enfermedad en el tiempo, siguiendo a grupos poblaciones a lo largo de los años. Algunas cohortes ya llevan periodos superiores a 40 años de seguimiento, otras aún están presentando informaciones preliminares. Las hay que parten de población general y otras de niños con sintomatología. Unas captan a los niños al nacimiento y otras a edades posteriores. Sea como sea, la característica común es el seguimiento a lo largo de los

años, con puntos de supervisión periódicos, lo que confiere a sus hallazgos una razonable verosimilitud. La Tabla II muestra los estudios de cohorte más relevantes¹⁹.

Estos trabajos, todos ellos continúan siguiendo a su población, han permitido identificar numerosos factores de riesgo y factores protectores que se resumen en la Figura 2¹⁹. Algunos resultados obtenidos resultan contradic-

Figura 2. Factores protectores y de riesgo implicados en el inicio y progresión del asma (tomado de 19)



El concepto atopia hace referencia tanto a la sensibilización a alérgenos como a la presencia de síntomas (eccema, rinoconjuntivitis alérgica)

torios, otros sólo están clarificados parcialmente. No obstante y a pesar de las limitaciones, estos estudios longitudinales del asma desde la infancia hasta la edad adulta desarrollados en distintos lugares del mundo han arrojado mucha luz sobre la génesis y progresión del asma y sobre los factores de riesgo implicados en estos hechos.

Por razones didácticas hemos planteado una división de los posibles escenarios evolutivos en dos grupos de niños: menores y mayores de 6 años, aunque este punto es a todas luces arbitrario y bien podría haberse elegido la edad de 5, de 7, etc. Esta aclaración debe ser tenida en cuenta para una lectura correcta de este trabajo.

EVOLUCIÓN DEL ASMA QUE COMIENZA ANTES DE LOS 6 AÑOS

En términos prácticos y a modo de recordatorio podemos decir que un tercio de los niños presentan en los primeros cinco años de vida al menos un episodio de sibilancias. De éstos un tercio cumplirá criterios de asma y de éstos, dos tercios tendrán asma que persistirá (o se

reactivará) en la edad adulta. Esta regla (1/3-1/3-2/3) sirve para definir la situación global de la población, pero es una falacia decir a una familia, en la que su hijo cumple criterios de asma antes de los 5 años, que tendrá un 66% de posibilidades de tener asma de adulto. La realidad es que determinados factores, presentes o ausentes, hacen que esta previsión se modifique.

El primer intento relevante por establecer un pronóstico para estos niños, generando un índice, ha partido del grupo de Tucson (*Tucson Children's Respiratory Study*)⁸ (Tabla III). Cuando se aplica lo que los autores denominan índice estricto, la especificidad es del 97%, con una consecuente baja sensibilidad (16%). Ello implica que aquellos niños que cumplan dichos criterios, aunque serán pocos, serán con casi toda seguridad asmáticos en la edad escolar y adolescencia.

Lo que ocurre más allá de la adolescencia nos lo muestra el *Melbourne Epidemiological Study of Childhood Asthma*⁹⁻¹⁰. Este estudio ya ha publicado resultados con la

Tabla III. Índice Clínico propuesto por el Tucson Children's Respiratory Study⁸

Este índice debe ser interpretado de la siguiente forma: a los niños que tienen sibilancias antes de los 3 años se les cataloga en dos grupos:

1. Aquellos que cumplen el "índice laxo": los que presentan sibilancias (cualquier frecuencia) y cumplen al menos un criterio mayor o dos de los tres criterios menores.
2. Aquellos que cumplen el "índice estricto": presentan sibilancias frecuentes y cumplen al menos un criterio mayor o dos de los tres criterios menores.

Criterios mayores*

- Asma diagnosticado por médico en alguno de los padres
- Eccema en el niño

Criterios menores*

- Presencia de rinitis alérgica diagnosticada por un médico (a los 2-3 años)
- Sibilancias fuera de episodios catarrales
- Eosinofilia mayor 4%

3. Los niños que cumplen el índice laxo de predicción de asma, al llegar a los 6-13 años, tienen entre 2,6 a 5,5 más riesgo (OR) de tener asma activo que los que presentan un índice laxo negativo, con un sensibilidad del 41% y una especificidad del 80%

4. Los niños que cumplen el índice estricto de predicción de asma, al llegar a los 6-13 años, tienen entre 4,3 a 9,8 más riesgo (OR) de tener asma activo que los que presentan un índice estricto negativo, con una sensibilidad del 16% y una especificidad del 97%

* Deben estar presentes o cumplirse a los 3 años de edad

población a los 42 años de edad. Los niños fueron captados a los 7 años por presentar o haber presentado síntomas de asma en los años previos. A los 14 años, el 20% estaban asintomáticos, el 28% tenían síntomas infrecuentes, un 32% presentaban síntomas frecuentes y un 18% referían síntomas persistentes. Los niños libres de síntomas en la adolescencia eran aquellos con síntomas infrecuentes ya a los 7 años. Por el contrario, los niños y adolescentes con síntomas diarios o casi diarios mantenían en su mayor parte el asma en el punto de corte de 42 años de edad. Por tanto, la gravedad inicial del asma se vuelve a configurar como un factor pronóstico de la persistencia o no de la enfermedad. Aun así hasta un 5-10% de los niños con formas leves de asma lo mantuvieron en la edad adulta.

El estudio evaluó otros posibles factores de riesgo y objetivó que la atopia es el factor más fuertemente asociado con la persistencia de los síntomas y que la presencia de manifestaciones atópicas como rinoconjuntivitis, eccema o prick test positivo a ácaros o polen de ballico (una variedad de gramíneas) aumentan el riesgo de un asma más grave en la vida adulta.

Estos hallazgos, ya perfilados en parte en el estudio de Tucson, ponen en evidencia la relevancia de la atopia y de la severidad del asma, a la hora de establecer un pronóstico individualizado.

Otros estudios de cohortes, como el *German Multi-center Allergy Study (MAS)*¹¹⁻¹², han permitido correlacionar íntimamente atopia y asma, profundizado en el papel de la sensibilización precoz, no sólo a neuroalergenos, sino también a alimentos. El MAS ha observado cómo los niños con sensibilización precoz (dos primeros años de vida) a alérgenos alimentarios, proteínas de leche de vaca y sobre todo huevo, presentaban a los cinco años entre tres y cuatro veces más sensibilización a neuroalergenos, asma y rinitis que los niños no sensibilizados a alimentos (marcha atópica)²⁰⁻²¹.

De este modo podemos concluir que los niños menores de 6 años que presentan un asma moderado o grave, y/o antecedentes personales de atopia (sensibilización

demostrada, clínica de rinitis o eccema) y/o antecedentes en los padres de asma seguirán siendo, con casi total probabilidad, asmáticos de adultos.

Este grupo de niños se corresponde con el fenotipo de "sibilancias-asma atópica", planteado en los trabajos de Tucson y ampliamente consensuado como el perfil de asma que persistirá más allá de la edad pediátrica^{5,22}.

Se han definido otros dos fenotipos de asma en menores de 6 años. El primero, "sibilancias tempranas transitorias", que se caracterizan por un comienzo precoz de los síntomas de asma (antes de los tres años, en general el primer año de vida) y ausencia de éstos a los 6 años. No se asocian con historia familiar de asma ni sensibilización alérgica²³ y suelen ser episodios ligados a infecciones respiratorias agudas de origen viral (virus respiratorio sincitial (VRS), parainfluenzae y adenovirus especialmente). El principal factor de riesgo para este fenotipo parece ser un déficit de la función pulmonar al nacimiento y antes del inicio de los síntomas en relación con el calibre de las vías aéreas y la compliance dinámica⁷⁻²⁴. Característicamente, la función pulmonar de los niños con sibilancias transitorias permanece baja en edades posteriores, sin que este hecho se asocie a hiperreactividad ni a incremento de la variabilidad de la función pulmonar²⁵. Se ha planteado que estos niños, en la adultez, podrían desarrollar una enfermedad pulmonar obstructiva crónica si se hacen fumadores²⁶.

La exposición a tabaco prenatal parece ser un claro factor de riesgo para la disminución de la función pulmonar en las primeras semanas de vida^{7,27-28}.

Otros factores de riesgo implicados en este fenotipo incluyen la prematuridad, tener hermanos mayores y el contacto con otros niños en guarderías²⁹⁻³⁰.

El otro fenotipo es el de "sibilancias persistentes no atópicas". Se trata de niños con sibilancias precoces y que mantienen sus síntomas por encima de los 6 años, con una tendencia a la remisión en la adolescencia. El principal desencadenante de los síntomas son los procesos respiratorios víricos, no existiendo en general

antecedentes personales ni familiares de atopía. Estos niños parten de una función pulmonar ligeramente disminuida y que persiste en dicha situación a lo largo del tiempo²²⁻²⁵. Este fenotipo es el menos frecuente de los tres.

HACER EVIDENTE LO OCULTO

Nuestro Grupo viene trabajando desde hace dos años en la identificación precoz de la atopía en los niños menores de 5 años con sibilancias.

El APIA (Aplicaciones del Phadiatop Infant en la Alergia Infantil) es un estudio multicéntrico en el que participan 23 centros de salud de 8 comunidades autónomas y que cuenta con una cohorte preliminar de 500 niños con síntomas atópicos. El trabajo ha puesto en evidencia que el 37% de los niños menores de 5 años que presentan sibilancias (en cualquier frecuencia y grado de severidad) están sensibilizados a neuroalergenos y/o a alérgenos de alimentos (presencia de IgE específica circulante $>0,35$ Ku/l). Obviamente, disponer de esta información de sensibilización (sí o no) ante un niño con síntomas de asma, a la luz de los conocimientos actuales, nos permite dibujar de una manera más nítida su pronóstico individual.

En este estudio se ha objetivado la relevancia de la sensibilización alimentaria, tal que dos terceras partes de los niños con sibilancias la presentaban; la mitad concomitante con sensibilización a neuroalergenos, pero la otra mitad sola. Ello implica que para decir que un niño con sibilancias no es definitivamente atópico se debe testar también la sensibilización a alimentos. El APIA evidenció la altísima sensibilidad y especificidad del prick a neuroalergenos, pero esta técnica, por otro lado sencilla y segura, deja sin diagnosticar a los niños con sensibilización alimentaria (un tercio de todos los sensibilizados) y debería ser sustituida, al menos en menores de 5 años, por el diagnóstico *in vitro*, cuantificando IgE específica frente a aeroalergenos (acorde con el perfil de cada territorio) y trofoalergenos (al menos a leche de vaca, clara de huevo, cacahuete, pescado y fruta).

EVOLUCIÓN DEL ASMA QUE COMIENZA DESPUÉS DE LOS 6 AÑOS

El asma de debut tardío (en la edad escolar y en la adolescencia) es excepcional. Cuando se realiza una historia clínica detallada a estos pacientes se observa como, en general, ya habían presentado algún episodio de sibilancias en edades tempranas³¹⁻³².

El pequeño grupo de niños cuyo asma debuta por encima de los 6 años tiene un pronóstico relativamente más uniforme y éste es hacia la persistencia.

La Cohorte inglesa de adolescentes³³ incluye, además de la atopía, otros factores de riesgo para la persistencia de asma del niño al adolescente, como son la hiperreactividad bronquial y la exposición al humo de tabaco. Los hallazgos del estudio de Melbourne, por haber estudiado a niños en este límite de edad, también son parcialmente aplicables.

Mención especial merece el asma que debuta por primera vez en la adolescencia y cuyos principales factores de riesgo son el sexo femenino, la aparición concomitante de rinoconjuntivitis alérgica y el tabaquismo activo³³⁻³⁵. Es conocido el pico en la incidencia de rinoconjuntivitis alérgica, especialmente polínica que se produce en la adolescencia, y por tanto debería ser considerado candidato a estudiar una de las dos enfermedades aquel adolescente que presentara la otra.

CONCLUSIONES Y LÍNEAS DE FUTURO

El pronóstico del asma, la respuesta a la pregunta "el niño con asma ¿un adulto con asma?" ha dejado de ser una laguna en la ciencia médica y, aunque con imprecisiones y las lógicas cautelas, ofrece numerosas pistas que permiten al clínico diseñar posibles escenarios para cada niño concreto.

Ello ha de permitir una aplicación más cabal de los tratamientos disponibles, aunque no sepamos muy bien si éstos modificarán en algo la historia natural de la enfermedad³⁶. Por otro lado, conocer mejor la evo-

lución de la enfermedad debería conducirnos a una organización más adecuada de la asistencia a esta población.

Queda mucho por andar. Se están explorando nuevas perspectivas, como es la genética, pero no sabemos aún si será posible pronosticar la evolución del asma en base a la misma; y aunque la identificación de los genes

relacionados con el asma y los fenotipos de ésta siguen creciendo, parecemos estar, en este sentido, ante una situación de un paso hacia delante y otro hacia atrás³⁷⁻³⁹.

En todo caso nuestros niños, y sus familias, necesitan respuestas ya. De los clínicos depende ofrecerlas y que éstas sean lo más ajustadas al actual estado de la ciencia.

Bibliografía

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NHLBI/WHO Workshop Report. National Heart, Lung and Blood Institute. National Institutes of Health, Bethesda; 2004.
2. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 2. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Heart, Lung and Blood Institute. NIH Publication N°. 97-4051. July, 1997.
3. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Eur Respir J* 1998; 12: 315-335.
4. The International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; 351: 1225-1232.
5. Taussig L, Wright A, Holberg J, Halonen M, Morgan W, Martínez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 661-675.
6. Dodge R, Martínez FD, Cline MG, Lebowitz MD, Burrows B. Early childhood respiratory symptoms and the subsequent diagnosis of asthma. *Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 48-54.
7. Martínez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995; 332: 133-138.
8. Castro-Rodríguez JA, Holberg JC, 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.
9. Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A. The Melbourne Asthma Study: 1964-1999. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 189-194.
10. Horak E, Lanigan A, Roberts M, Welsh L, Wilson J, Carlin JB, Olinsky A, Robertson CF. Longitudinal study of childhood wheezy bronchitis and asthma: outcome at age 42. *BMJ* 2003; 326: 422-423.
11. Lau S, Nickel R, Niggemann B, Gruber C, Sommerfeld C, Illi S, Kulig M, Forster J, Wahn U, Groeger M, Zepp F, Kamin W, Bieber I, Tacke U, Wahn V, Bauer CP, Bergmann R, Von Mutius E MAS Group. The development of childhood asthma: lessons from the German Multicentre Allergy Study (MAS). *Paediatr Respir Rev* 2002 Sep; 3(3): 265-272.
12. Hattevig G, et al. Appearance of IgE antibodies to ingested and inhaled allergens during the first 12 years of life in atopic and non-atopic children. *Pediatr Allergy Immunol* 1993; 4: 182-186.
13. Díaz Vázquez C, Alonso Bernardo LM, García Muñoz T. Programa del Niño Asmático. Oviedo: Ministerio de Sanidad y Consumo. Instituto Nacional de la Salud. Gerencia de Atención Primaria de Oviedo; 1995.
14. Carvajal I, García A, García M, Díaz C, Domínguez B. Plan Regional de Atención al Niño y Adolescente con Asma del Principado de Asturias. Servicio de Publicaciones del Gobierno del Principado de Asturias; 2002.
15. Praena M, Quiles MA. El Asma. En: Gómez de Terreros I, García F, Gómez de Terreros M. eds. Atención integral a la infancia con patología crónica. Granada: Alhulia; 675-724.
16. Díaz Vázquez C, Lora Espinosa A, Pons Tubío A. Organización de la atención al niño y adolescente con asma. En Cano A, Díaz C, Monton JL, eds. Asma en el Niño y Adolescente. Madrid: Ergon; 2004.
17. Lora Espinosa A, Fernández Carazo C, Jiménez Cortés A, Martín Vázquez JM, Pérez Frías J, Pérez Martín AF, Praena Crespo M, Romero García M, Velasco Fano FJ. Asma en la edad Pediátrica. Consejería de Salud de la Junta de Andalucía. 2003.

18. Información en Internet. Su opinión; ¿cura el asma de los niños al llegar a hacerse adulto? Disponible en <http://www.respirar.org/opinion/>. fecha de consulta 20 de julio del 2004.
19. Díaz Vázquez C, Carvajal Uruña I, Domínguez Aurrecochea B, Mora Gandarillas I, Morel Bernabé JJ. Historia Natural del Asma. Determinantes del asma. En Cano A, Díaz C, Monton JL, eds. Asma en el Niño y Adolescente. Madrid: Ergon; 2004.
20. Illi S, Von Mutius E, Lau S, Nickel R, Niggemann B, Sommerfeld C, Wahn U; Multicenter Allergy Study Group. The pattern of atopic sensitization is associated with the development of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 709-714.
21. Wahn U. What drives the allergic march? *Allergy* 2000; 55: 591-599.
22. Martínez FD. Asthma phenotypes. Wheezy infants and wheezy children. *Immunol Allergy Clin North Am* 1998; 18: 25-33.
23. Sherriff A, Peters TJ, Henderson J, Strachan D and ALSPAC Study Team. Risk factor associations with wheezing patterns in children followed longitudinally from birth to 3(1/2) years. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 1473-1484.
24. Martínez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. *Pediatrics* 2002; 109: 362-367.
25. Stein RT, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Lombardi E, Taussig L, Martínez FD. Peak flow variability, methacholine responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. *Thorax* 1997; 52: 946-952.
26. Martínez FD. Links between paediatric and adult asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: S449-S455.
27. Strachan DP, Cook DG. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. *Thorax* 1998; 53: 204-212.
28. Von Mutius E. Progression of allergy and asthma through childhood to adolescence. *Thorax* 1996; 51(1): 35-65.
29. Elder DE, Hagan R, Evans SF, Benninger HR y French NP. Recurrent wheezing in very preterm infants. *Arch Dis Child* 1996; 74: F165-F171.
30. Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martínez FD, Wright AL. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med* 2000; 343: 538-543.
31. Yunginger JW, Reed CE, O'Connell EJ, Melton LJ III, O'Fallon WM, Silverstein MD. A community-based study of the epidemiology of asthma: incidence rates, 1964-1983. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 888-894.
32. Jenkins MA, Hopper JL, Bowes G, Carlin JB, Flander LB, Giles GG. Factors in childhood as predictors of asthma in adult life. *BMJ* 1994; 309: 90-99.
33. Withers NJ, Low L, Holgate ST, Clough JB. The natural history of respiratory symptoms in a cohort of adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 58: 352-357.
34. Strachan DP, Butland BK, Anderson HR. Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort. *BMJ* 1996; 312: 1195-1199.
35. De Marco R, Locatelli F, Cerveri I, Bigiani M, Marinoni A, Giammanco G. Incidence and remission of asthma: a retrospective study on the natural history of asthma in Italy. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 228-235.
36. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000; 343: 1054-1063.
37. Lemanske R. The Childhood Origins of Asthma (COAST) study. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13 (Suppl. 15): 38-43.
38. Hoffjan S, Ostrovnjaja I, Nicolae D, Newman DL, Nicolae R, Gangnon R, Steiner L, Walker K, Reynolds R, Greene D, Mirel D, Gern JE, Lemanske RF Jr, Ober C. Genetic variation in immunoregulatory pathways and atopic phenotypes in infancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Mar; 113(3): 511-518.
39. Raby BA, Silverman EK, Kwiatkowski DJ, Lange C, Lazarus R, Weiss ST. ADAM33 polymorphisms and phenotype associations in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Jun; 113(6): 1071-1078.