
Asma, control difícil. Asma, grave problemática

Dr. Javier Torres Borrego.

Unidad de Alergia y Neumología Pediátricas. Unidad de Gestión Clínica de Pediatría y sus Especialidades. Hospital Universitario Materno-Infantil. Reina Sofía. Córdoba

Pese a los enormes esfuerzos investigadores, aún existen importantes lagunas en el conocimiento del asma, o mejor dicho de las asmas, puesto que cada vez se conocen más variables de esta enfermedad tan heterogénea, cuya respuesta al tratamiento y evolución difieren. La gran mayoría de asmáticos se encuentra controlado con medicación habitual, aunque dicho control aún está lejos de los objetivos recomendados por las guías GINA¹ (Global Initiative for Treatment of Asthma) y GEMA² (Guía Española para el manejo del Asma) para considerar el control total o en su defecto un buen control¹ (tabla 1). Así, el estudio AIRE (Asthma Insights and Reality in Europe)^{3,4} concluye que los niños asmáticos europeos están mal controlados, infratratados y con un seguimiento inadecuado, si lo comparamos con los objetivos establecidos en dichas guías.

El término control se aplica a enfermedades con escasas expectativas de curación, como es el caso del asma, que se convierte así en una enfermedad crónica en la que tanto pediatras como pacientes debemos al menos aspirar a controlar y detener su evolución. En otros procesos (diabetes, hipertensión) existen parámetros objetivos para medir el control, mientras que en el asma esta medición se basa en el número de crisis de asma, los síntomas intercríticos y en las pruebas de función pulmonar (tabla 2).

Se estima que un 5% de asmáticos, siendo este porcentaje aún menor en niños, presentan asma de control difícil (ACD)⁵. Pese a recibir un tratamiento adecuado a su nivel de gravedad dichos pacientes continúan padeciendo crisis frecuentes y abundantes síntomas entre éstas que alteran su calidad de vida y suponen importantes costes económico-sanitarios, tanto directos (visitas a Urgencias, a consultas, hospitalizaciones, medicación) como indirectos (pérdida de jornadas escolares y laborales). Se calcula que los pacientes con ACD consumen el 50-80% de los recursos

destinados para el control del asma.

Conceptos

Cuando se profundiza en el estudio del ACD, encontramos diversidad de conceptos y términos, como asma grave, inestable, difícil de tratar, refractario, o lábil, entre otros, lo que favorece la confusión. En general las definiciones de ACD se refieren a mal control como: uso de agonistas adrenérgicos β_2 de acción corta (SABA) > 3 d/sem, ausencia escolar > 5 d/trimestre y ≥ 1 exacerbación/mes pese a tratamiento apropiado y ajustado a la gravedad⁶⁻⁹. Un reciente documento europeo de consenso¹⁰ establece un nuevo e interesante abordaje del ACD, cuya terminología ya ha sido adoptada en el ámbito del asma infantil¹¹. Así, se denomina asma grave problemático (AGP) al que presenta crisis graves y/o recurrentes pese a tratamiento con varios fármacos: corticoides inhalados (CEI) a dosis medias-altas, combinados con agonistas adrenérgicos β_2 de acción larga (LABA), antireceptores de leucotrienos (ARLT) o teofilina entre otros. Dentro de este AGP se distingue entre asma difícil, secundario a falta de adherencia o técnica incorrecta, causas ambientales y/o comorbilidades, y asma grave refractario (AGR), que es el verdadero asma que no responde a medicación, presentando al menos 2 reagudizaciones graves al año y síntomas persistentes (figura 1).

El tratamiento del asma debe basarse en el grado de control, más que en el nivel de gravedad previo al tratamiento, siendo los escalones de gravedad clásicos usados en las guías (episódico ocasional o frecuente, persistente moderado o grave)^{2,12}, de poca aplicación, pues sólo podrían ser usados en la primera visita de un asmático que nunca hubiera recibido tratamiento preventivo. Es evidente que este niño asmático virgen de tratamiento es rara avis en nuestra realidad pediátrica actual.

El control del asma se aborda desde un en-

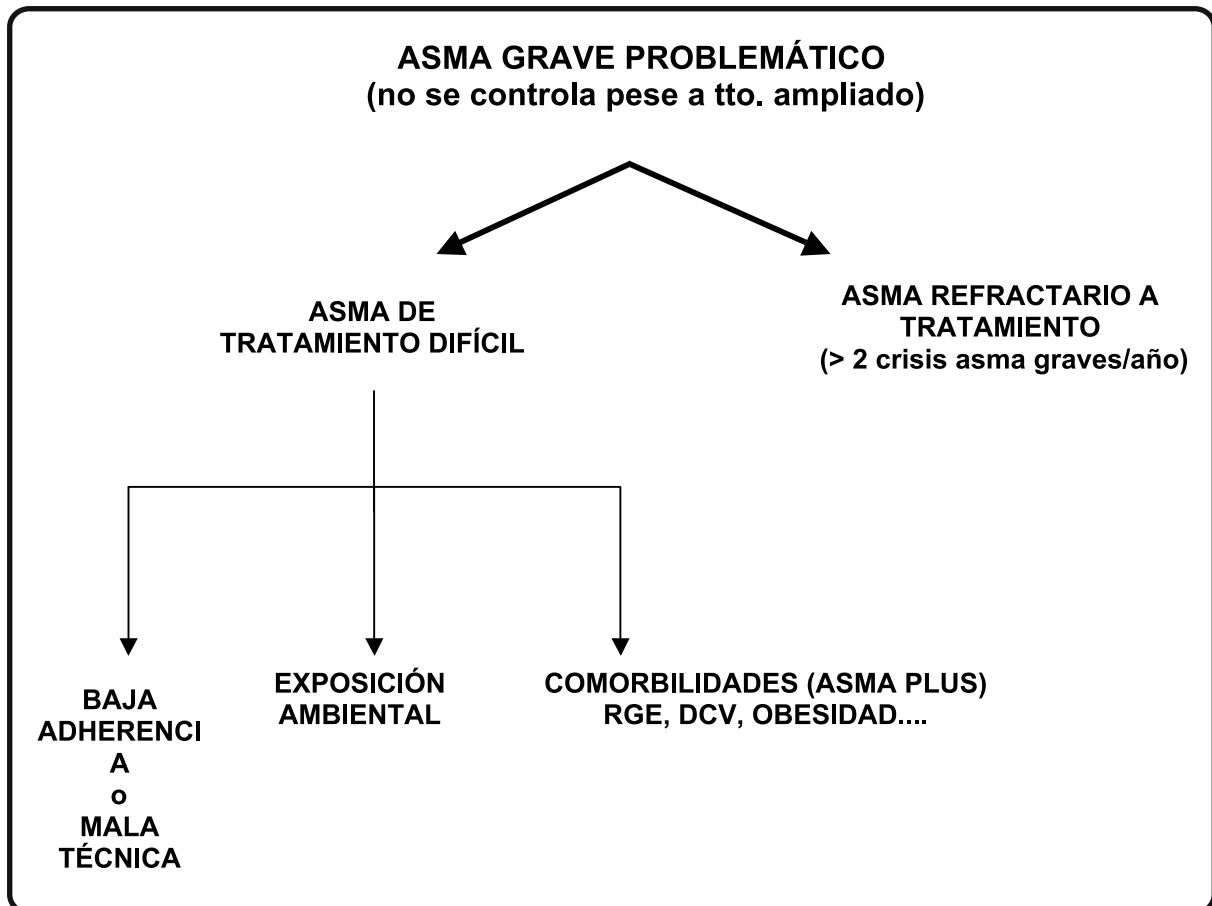


Figura 1. Clasificación del asma grave problemático. Modificado de ¹⁰

foque clínico, y en función del cumplimiento de una serie de ítems incluidos en cuestionarios validados¹³⁻¹⁵, a los asmáticos con tratamiento ya establecido se les encuadra en asma controlado, parcialmente controlado o no controlado. Aunque la recomendación establecida por otro grupo europeo de trabajo es no usar el diagnóstico asma en preescolares¹⁶, los términos ACD o AGP podrían ser de aplicación en niños de cualquier edad con las características reflejadas más arriba.

Asma de tratamiento difícil

Cuando un niño asmático no está bien controlado hay que pensar:

1. Que no cumpla el tratamiento o su técnica de inhalación sea incorrecta.
2. Que presente otra patología concomitante como obesidad o reflujo gastroesofágico (RGE) responsables de la falta de control pese a tratamiento adecuado.

En el caso el RGE, aunque algunos gastroenterólogos son escépticos al respecto, se pue-

de producir un mal control del asma debido a estímulo de quimiorreceptores presentes en el tercio esofágico inferior, así como a micro y macro-broncoaspiraciones de contenido digestivo. Recíprocamente, el RGE puede empeorar en los asmáticos debido al aumento de la presión intraabdominal que ocurre durante la tos y a que el tratamiento con SABA/LABA puede promover la relajación del músculo liso del esfínter esofágico inferior.

Además, habrá que hacer el diagnóstico diferencial con otros procesos de las vías aéreas superiores e inferiores que pueden producir síntomas similares al asma, sobre todo cuando no existe respuesta a tratamiento antiasmático. Entre estos cuadros destacan la malacia del componente cartilaginoso de la vía aérea y la disfunción de cuerdas vocales (DCV), que puede además coexistir en pacientes con asma, que presentan hiperreactividad tanto bronquial como de la vía aérea superior¹⁷. Otros cuadros a tener en cuenta son la inmunodeficiencia y la fibrosis quística.

Actualmente los pediatras hemos de suplir la carencia de nuevos fármacos antiasmáti-

cos con el análisis de aspectos no puramente farmacológicos, realizando en cada visita actuaciones de educación sanitaria enfocadas a mejorar el control del asma, comprobando el cumplimiento terapéutico, la técnica inhalatoria y el control ambiental. En cuanto al cumplimiento terapéutico, sigue siendo un problema que es preciso detectar¹⁸. En un estudio inglés realizado en niños el 30% de los éstos habían realizado < 50% de los inhaladores, mientras que la técnica fue deficiente en 48%¹⁹. Existe una evidente discrepancia entre el cumplimiento terapéutico en los ensayos controlados (incluso en éstos existe falta de adherencia al tratamiento^{20, 21}) y los estudios realizados en “vida real”, en los se detecta un infracumplimiento de los principales fármacos antiinflamatorios (corticoides inhalados y montelukast oral)²².

Otro aspecto destacable es el del control ambiental, con importantes controversias hasta el momento, debido a que la mayoría de medidas ambientales no ha mostrado una repercusión importante en el control del asma. Por ejemplo, la reducción de ácaros en el domicilio mediante distintos sistemas puede disminuir la densidad de población de ácaros por metro cuadrado, pero si no se alcanza una disminución crítica puede no lograrse una mejoría adicional en el control del asma.

Asma refractario

Una vez descartadas las posibilidades descritas en el epígrafe anterior nos quedamos con el ACD verdadero o asma grave refractario (AGR) a tratamiento. En los casos de verdadero AGR habrá que intentar filiar la causa del mal control, para lo que se ha intentado objetivar la existencia de inflamación persistente mediante la determinación no invasiva de biomarcadores, como la fracción espirada de óxido nítrico (FeNO), si bien una reciente revisión²³ concluye que su determinación no es eficaz en el control del asma ni en la evitación de crisis.

En el proceso de estudio del asma refractario Bush y Saglani²⁴ proponen la aplicación de un algoritmo diagnóstico-terapéutico individualizado que incluye entre otras medidas el uso de corticoides (tanto inhalados a dosis altas como sistémicos), omalizumab y la toma de muestras bronquiales mediante fibrobroncoscopia, para establecer si el asma es sensible, dependiente o resistente a corticoides. Por otro lado, conforme se vayan conociendo

mejor los distintos fenotipos clínicos e histológicos el tratamiento será más específico y por tanto más eficaz.

Tratamiento del asma de control difícil en niños

El arsenal terapéutico utilizado para el tratamiento del asma pediátrico ha variado poco en las últimas décadas. Siguiendo los distintos enfoques fisiopatológicos predominantes en cada momento, el asma ha sido considerado sinónimo de broncoespasmo e inflamación, surgiendo en distintas etapas los principales fármacos de los que disponemos actualmente, broncodilatadores agonistas β_2 -adrenérgicos, y antiinflamatorios (corticoides, antileucotrienos) principalmente. La mayoría de fármacos alternativos o adyuvantes (metotrexate, ciclosporina, azatioprina, sales de oro, terbutalina subcutánea) propuestos en el tratamiento del asma grave refractario del adulto proceden de enfermedades oncohematológicas o reumatológicas, y no están exentos de efectos secundarios, por lo que actualmente se usan fuera de indicación en la mayoría de casos²⁴.

Aunque la GINA recoge que el tratamiento ideal para el asma es el inhalado hay que matizar este aserto, teniendo en cuenta la edad del paciente, el tipo de fármaco, su dispositivo asociado y en su caso, el propelente empleado. Según su tamaño las partículas inhaladas se depositarán en orofaringe, vías aéreas principales o, en menor medida, en la vía aérea distal, siendo las partículas menores de 1 micra espiradas o difunden por el alveolo tras efectuar un movimiento browniano. Además del tamaño de partícula en la distribución del fármaco inhalado influyen entre otros factores el flujo inspiratorio que el niño es capaz de realizar, la gravedad de su asma y el calibre de la vía aérea.

La vía aérea distal ha sido denominada vía silente por ser poco accesible a su estudio histológico y funcional^{25, 26} y a los inhaladores habituales. No obstante, tienen enorme importancia en el asma, pues aunque de pequeño calibre individual (diámetro interno < 2 mm) suman en conjunto una gran superficie, haciendo que el 50-90% de la resistencia total al flujo aéreo se ejerza en ellas²⁷, constituyendo por tanto la zona principal de obstrucción al flujo en los asmáticos²⁵. Además, teniendo en cuenta que la densidad de receptores de corticoides es mayor en las vías periféricas²⁸

y que los leucotrienos tienen un efecto broncoconstrictor hasta 30 veces mayor en las vías aéreas pequeñas que en las grandes²⁹, debemos constatar la importancia de disponer de fármacos que bien por ser administrados de forma sistémica o bien por su tamaño de partícula, puedan acceder a todas las vías aéreas, especialmente las periféricas.

Por otro lado, se estima que el 70% de la variabilidad de la respuesta farmacoterapéutica en el asma se debe a variabilidad genética³⁰, que suele depender de polimorfismos en un gen o locus³¹. En este contexto la farmacogenética cobra una importancia crucial en la identificación de polimorfismos de escasa respuesta a los tratamientos en casos de mal control. Ello hará que asmáticos mal controlados previamente sospechosos de no tomar su tratamiento queden libres de "culpa"³² y además vean controlado su asma gracias al tratamiento individualizado³³.

Actualmente los únicos tratamientos dirigidos contra el origen de la enfermedad alérgica y no a sus consecuencias inflamatorias son la inmunoterapia y el anticuerpo monoclonal frente a IgE omalizumab. Con respecto a la termoplastia bronquial, macrólidos, nuevos moduladores de la fosfodiesterasa A4 (roflumilast), mepolizumab (anti IL-5) y lebrikizumab (anti IL-13), hacen falta más datos antes de indicar su uso en niños asmáticos.

La historia natural del asma.

En la evolución natural del asma observamos un determinismo por el cual los patrones clínicos y funcionales de asma se establecen antes de los 6 años y permanecen "encarrilados" sin cambios al llegar a la edad adulta^{34, 35}, por lo que podemos decir que los niños con asma grave serán adultos con asma grave. Un interesante ejemplo de este hecho lo encontramos en la cohorte de Melbourne³⁶, con sujetos con historia de sibilancias seguidos desde los 7 a los 42 años (1964 a 1999). Podríamos decir que esta cohorte siguió una evolución natural de la enfermedad desde la infancia, pues en los años 1960-1970 los episodios de sibilancias eran tratados con antibióticos más que con medicación antiasmática propiamente dicha, pues el uso de corticoides inhalados no se generalizó hasta la década 1980-90.

En este determinismo evolutivo el asma mejora a nivel clínico y funcional durante el tra-

tamiento antiinflamatorio y broncodilatador administrado en sibilancias-asma del preescolar, pero no se modifica ni evita la progresión una vez suspendido éste³⁷⁻⁴⁰. Con los fármacos dirigidos frente a la inflamación y el broncoespasmo, tratamos las consecuencias pero no las causas del asma, en detrimento de la alteración inmunológica y epitelial, piezas clave en la fisiopatología del asma⁴¹, a la que se le ha prestado poca atención, entre otras causas por la ausencia de tratamiento específico. En este contexto, los tratamientos etiológicos, como la inmunoterapia o los anticuerpos monoclonales específicos, tienen mayor efectividad al actuar frente a la raíz de la enfermedad alérgica.

En un trabajo reciente Zeiger et al⁴² demuestran que el tratamiento de las crisis de asma durante 7 días con 2000 mcg/d de BDS más salbutamol es al menos equivalente al tratamiento durante todo un año con BDS 500 mcg/d a la hora reducir el número anual de exacerbaciones. Todo ello da pie, al menos en preescolares, a evitar el tratamiento preventivo en favor del tratamiento sintomático desde el inicio de los síntomas. Otra experiencia similar es el estudio de Ducharme et al, en el que tratan durante 10 días a preescolares con sibilancias moderadas-graves inducidas por virus con 750 mcg/ de fluticasona desde el inicio de los síntomas, observando menor necesidad de rescate con corticoides orales, aunque a costa de menor ganancia ponderoestatural (sin afectación del cortisol ni la densidad mineral ósea)⁴³. Este tratamiento realizaría sus acciones por el efecto no genómico de los CEI, dado que los efectos genómicos necesitan al menos varias semanas para surtir efecto.

Por otro lado, el concepto de remodelado bronquial como estadio irreversible final del asma mal controlado se pone en entredicho al observarse componentes del mismo en asma leve e incluso atopía sin asma, lo que respalda la hipótesis de la existencia de procesos paralelos de inflamación y remodelado. También se ha sugerido que el remodelado podría ser en cierto modo una respuesta semifisiológica del bronquio frente a la agresión, con objeto de limitar la tendencia al colapso de un bronquio inflamado y con musculatura hipertrófica.

Puesto que no parece existir gran beneficio en la intervención precoz y prolongada con glucocorticoides inhalados, podría plantear-

...se en preescolares el tratamiento en función del control de síntomas (con la excepción de asma moderado-graves), teniendo en mente que el curso de la enfermedad no se modificará con el uso a largo plazo de medicación

antiinflamatoria. Así, habrá que buscar otros tipo de intervenciones, aprovechando la ventana de oportunidad que ofrece la etapa de maduración de los sistemas en la primera infancia.

Tabla 1.
Objetivos del tratamiento antiasmático
según la guía española para el Manejo del Asma (GEMA) . Adaptado de ²

Con respecto al control actual

- Prevenir los síntomas (diurnos, nocturnos y tras ejercicio)
- Reducir el uso de broncodilatadores a menos de dos días por semana
- Mantener una función pulmonar normal o casi normal.
- Sin limitaciones en las actividades cotidianas ni en el ejercicio físico
- Cumplir las expectativas de los pacientes y sus familias

Con respecto al riesgo futuro

- Prevenir las exacerbaciones y la mortalidad
- Minimizar la pérdida progresiva de la función pulmonar
- Evitar los efectos adversos del tratamiento

Tabla 2.
Niveles de control del asma
según la guía española para el Manejo del Asma (GINA) . Adaptado de ¹

| | Asma totalmente controlada | Asma controlada parcialmente | Asma No controlada |
|----------------------------------|----------------------------|--|---|
| Síntomas diurnos | Ninguno (≤ 2 v /sem.) | ≥ 2 v /sem. | 3 o más <i>ítems</i> del asma parcialmente controlada |
| Limitación de actividades | Ninguno | Alguno | |
| Síntomas nocturnos / despertares | Ninguno | Alguno | |
| Necesidad de tto. de rescate | Ninguno (≤ 2 d /sem) | ≥ 2 v /sem. | |
| Función pulmonar (PEF o FEV1) | Normal | < 80 % del predicho o mejor valor personal | |

Tabla 3.
Fenotipos clínicos e histológicos del asma grave. Adaptado de ¹⁰

Fenotipos clínicos.

1. crisis graves frecuentes. estables intercrisis (40%)
2. obstrucción fija irreversible (60%). tienen menos frecuencia de crisis graves.
3. dependientes de corticoides orales.

fenotipos histológicos.

1. eosinofílico
2. no eosinofílico

Bibliografía

1. GINA 2011. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report 2011. <http://ginasthma.com>. 2011:63-77.
2. GEMA 2009. Guía Española para el Manejo del Asma. <http://gemasma.com>. 2009.
3. Blanc FX, Postel-Vinay N, Boucot I, De Blic J, Scheinmann P. The AIRE Study: data analysis of 753 European children with asthma. *Rev Mal Respir* 2002; 19:585-92.
4. Vermeire PA, Rabe KF, Soriano JB, Maier WC. Asthma control and differences in management practices across seven European countries. *Respir Med* 2002; 96:142-9.
5. Barnes PJ, Woolcock AJ. Difficult asthma. *Eur Respir J* 1998; 12:1209-18.
6. Ind P. Definition of difficult asthma. *Eur Respir J* 2002; 10:2-4.
7. ERS, Force T. Difficult therapy-resistant asthma. *Eur Respir J* 1999; 13:1198-208.
8. McKenzie SA, Bush A. Difficult asthma in children. *Thorax* 2002; 57:915-6.
9. Lopez-Vina A, Agüero-Balbin R, Aller-Alvarez JL, Bazus-Gonzalez T, Cosío BG, de Diego-Damia A, et al. Guidelines for the diagnosis and management of difficult-to-control asthma. *Arch Bronconeumol* 2005; 41:513-23.
10. Bel EH, Sousa A, Fleming L, Bush A, Chung KF, Versnel J, et al. Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI). *Thorax* 2011; 66:910-7.
11. Hedlin G, Bush A, Lodrup Carlsen K, Wennergren G, De Benedictis FM, Melen E, et al. Problematic severe asthma in children, not one problem but many: a GA2LEN initiative. *Eur Respir J* 2010; 36:196-201.
12. Castillo Laita JA, De Benito Fernández J, Escribano Montaner A, Fernández Benítez M, García de la Rubia S, Garde Garde J, et al. Consensus on the treatment of asthma in pediatrics. *An Pediatr (Barc)* 2007; 67:253-73.
13. Perez-Yarza EG, Badia X, Badiola C, Cobos N, Garde J, Ibero M, et al. Development and validation of a questionnaire to assess asthma control in pediatrics. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44:54-63.
14. Schatz M, Sorkness CA, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Nathan RA, et al. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:549-56.
15. Liu AH, Zeiger R, Sorkness C, Mahr T, Ostrom N, Burgess S, et al. Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:817-25.
16. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008; 32:1096-110.
17. Torres-Borrego J, Calvo-Fernández M, Raya Pérez I, Molina-Teran AB. Adolescente de trece años con crisis de tos, afonía, rubefacción, broncoespasmo y disnea, sin respuesta al tratamiento broncodilatador. In: Pérez Navero J, Ibarra de la Rosa I, Camino León R., editor. 111 casos clínicos de Patología Pediátrica. Manejo práctico.: Ergon; 2010. p. 509-13.
18. Heaney LG, Home R. Non-adherence in difficult asthma: time to take it seriously. *Thorax* 2011.
19. Bracken M, Fleming L, Hall P, Van Stiphout N, Bossley C, Biggart E, et al. The importance of nurse-led home visits in the assessment of children with problematic asthma. *Arch Dis Child* 2009; 94:780-4.
20. Jonasson G, Carlsen KH, Mowinckel P. Asthma drug adherence in a long term clinical trial. *Arch Dis Child* 2000; 83:330-3.
21. Jonasson G, Carlsen KH, Sodal A, Jonasson C, Mowinckel P. Patient compliance in a clinical trial with inhaled budesonide in children with mild asthma. *Eur Respir J* 1999; 14:150-4.
22. Carter ER, Ananthakrishnan M. Adherence to montelukast versus inhaled corticosteroids in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36:301-4.
23. García R, Praena M, Flores S, Ruíz-Canela J, Martín P, Beltrán C. Revisión sistemática de la utilidad de la determinación del óxido nítrico espirado en el control del asma infante-juvenil. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Aetsa 2009/7: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.; 2009. disponible en : http://aunets.isciii.es/ficherosproductos/388/AETSA_2009-7_Oxido_Nitroso_asma_2.pdf.

- ***24. Bush A, Saglani S. Management of severe asthma in children. *Lancet* 2010; 376:814-25.
25. Burgel PR, de Blic J, Chanez P, Delacourt C, Devillier P, Didier A, et al. Update on the roles of distal airways in asthma. *Eur Respir Rev* 2009; 18:80-95.
26. Martin RJ. Therapeutic significance of distal airway inflammation in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:S447-60.
27. Yanai M, Sekizawa K, Ohru T, Sasaki H, Takishima T. Site of airway obstruction in pulmonary disease: direct measurement of intrabronchial pressure. *J Appl Physiol* 1992; 72:1016-23.
28. Adcock IM, Gilbey T, Gelder CM, Chung KF, Barnes PJ. Glucocorticoid receptor localization in normal and asthmatic lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:771-82.
29. Mechiche H, Naline E, Candenas L, Pinto FM, Birembault P, Advenier C, et al. Effects of cysteinyl leukotrienes in small human bronchus and antagonist activity of montelukast and its metabolites. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:887-94.
30. Palmer LJ, Silverman ES, Weiss ST, Drazen JM. Pharmacogenetics of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:861-6.
31. Wjst M. Target SNP selection in complex disease association studies. *BMC Bioinformatics* 2004; 5:92.
32. Kabesch M. The role of IgE in difficult-to-treat asthma. Of compliance and competence. *Allergy* 2012; 67:1-2.
33. Koster ES, Maitland-van der Zee AH, Tavendale R, Mukhopadhyay S, Vijverberg SJ, Raaijmakers JA, et al. FCER2 T2206C variant associated with chronic symptoms and exacerbations in steroid-treated asthmatic children. *Allergy* 2011; 66:1546-52.
34. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW, et al. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1253-8.
35. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003; 349:1414-22.
36. Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A. The Melbourne Asthma Study: 1964-1999. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:189-94.
37. O'Byrne PM, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV, et al. Effects of early intervention with inhaled budesonide on lung function in newly diagnosed asthma. *Chest* 2006; 129:1478-85.
38. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 2006; 354:1998-2005.
39. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006; 354:1985-97.
40. Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, Morris J, Custovic A. Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy INfants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study. *Lancet* 2006; 368:754-62.
41. Holgate ST. The airway epithelium is central to the pathogenesis of asthma. *Allergol Int* 2008; 57:1-10.
42. Zeiger RS, Mauger D, Bacharier LB, Guilbert TW, Martinez FD, Lemanske RF, Jr., et al. Daily or intermittent budesonide in preschool children with recurrent wheezing. *N Engl J Med* 2011; 365:1990-2001.
43. Ducharme FM, Lemire C, Noya FJ, Davis GM, Alos N, Leblond H, et al. Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children. *N Engl J Med* 2009; 360:339-53.