



MANEJO TERAPÉUTICO DEL ADOLESCENTE ASMÁTICO

Amparo Escribano Montaner¹, Gloria García Hernández²

¹ Unidad de Neumología Infantil.

Hospital Clínico Universitario. Valencia.

Universidad de Valencia.

² Sección de Neumología y Alergia Pediátricas

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

INTRODUCCION

¿Por qué dedicar un Taller al tratamiento del adolescente asmático? ¿Su asma es diferente al de otros grupos de edad? ¿Los fármacos que requieren son los mismos? ¿Existen en las Guías recomendaciones distintas a las de los niños de menor edad o a las del adulto?.

Ninguna de las Guías internacionales (GINA¹, australiana, británica, canadiense, NACDD²), ni tampoco la española (GEMA)³ dedica un apartado específico a la adolescencia; a lo sumo, alguna de ellas diferencia la dosificación de algunos fármacos para los mayores o menores de 12 años de edad. Sin embargo, cualquier pediatra, neumólogo o alergólogo, que atienda a pacientes asmáticos sabe que el adolescente es un paciente especial, ni niño ni adulto, que plantea unos problemas inherentes a su edad, que influyen muy directamente en el tratamiento de su asma.

Quizá lo más característico del adolescente asmático es el cambio que experimenta en sus sentimientos y actitudes frente a su enfermedad y las repercusiones que esto va a tener en el curso mismo del asma. La asunción del proceso y su control, que hasta ese momento era un acto delegado en el cuidador, representado generalmente en nuestro medio por la madre, pasa a ser voluntaria o involuntariamente asumido por el paciente.

Si el correcto manejo de esta enfermedad implica un adecuado autocontrol, y si la participación de los padres es para nosotros, pediatras, un elemento básico en ese manejo, conseguir que el niño mayor, preadolescente a adolescente, se responsabilice de su cuidado es fundamental para el éxito de un tratamiento que, a esa edad, ya depende directamente del compromiso del propio paciente. Integrar a los adolescentes en esta labor, en la que son protagonistas, hacerles que entiendan la patología que presentan sin que por ello se sientan enfermos o menospreciados, distintos a los otros, no siempre es fácil porque en ese momento de su vida en el que se tienen claras muy pocas cosas, es difícil aceptar la dependencia de un tratamiento o la necesidad de acudir a las visitas del médico

Por eso, del mismo modo que en nuestros tratados de neumología dedicamos un espacio a estas situaciones especiales⁴, creemos oportuno abordar, en este Taller, los problemas que puede plantear el manejo del asma a esta edad. No es fácil ser un adolescente y es incluso peor si en este periodo se tiene que vivir con una enfermedad crónica, como el asma, y se tiene que hacer frente a ella.

IMPORTANCIA DEL ASMA EN ESTE GRUPO DE EDAD

El asma es la más común de las enfermedades crónicas de la adolescencia. Globalmente su prevalencia en el grupo de 13-14 años de edad, se estima en un 10% y la presencia de asma por ejercicio es mayor que a otras edades (20% frente al 5,5% detectado en niños de 6-7 años) utilizando el cuestionario escrito ISAAC⁵. Según los datos recogidos en nuestro país en el año 2002, con este

mismo cuestionario, el 9,5% de los niños entre 13 y 14 años referían que en el último año habían presentado síntomas relacionados con el asma. De ellos, el 2,1% había presentado episodios graves en el mismo periodo. No se ha observado sin embargo, en estos últimos años, un incremento de esta prevalencia.

Si bien en la primera infancia y edad escolar el asma es más frecuente en varones, en la adolescencia esta proporción se iguala y a partir de la edad adulta predomina en el sexo femenino. Aunque no se conoce el motivo de estos cambios, se barajan hipótesis acerca de la influencia de las hormonas sexuales y del menor calibre de las vías aéreas en las adolescentes y mujeres jóvenes respecto a los varones⁶.

Por otra parte, a esta edad el asma es infradiagnosticado. En un estudio sobre una cohorte de 1369 escolares de 12 a 15 años de edad investigados durante 3 años, alrededor de un tercio (495) tenían síntomas asmáticos o pruebas funcionales compatibles con este diagnóstico (test broncodilatador o de metacolina positivos) y no habían sido diagnosticados de asma⁷. El infradiagnóstico se asociaba de forma independiente a una baja actividad física, a un mayor índice de masa corporal, a la existencia de problemas familiares, al hecho de ser fumador pasivo y a la ausencia de rinitis. Había un mayor número de chicas infradiagnosticadas (69%), siendo el sexo femenino una característica independientemente asociada a los otros factores de riesgo identificados. El síntoma que presentaban con mayor frecuencia los no diagnosticados era la tos (58%), mientras que las sibilancias (35%) o la disnea (50%) se daba con menor frecuencia que entre los que sí habían sido diagnosticados de asma. Además, dos tercios de los no diagnosticados no habían informado nunca de su sintomatología al médico⁷. Este último dato conduce a Viner⁸ a plantear que la relación médico-adolescente puede influir en ello, dado que los médicos suelen dedicar menos tiempo a la consulta del adolescente que a la de otros grupos de edad y que la gente joven desconoce cómo acceder a los controles de salud y frecuentemente encuentra poco accesibles y comprensivos a sus médicos⁹.

Otras veces el bajo diagnóstico de asma se debe a que los pacientes tienen un dintel de percepción de sus síntomas muy alto¹⁰, lo que les convierte en un grupo de enfermos que requieren un particular cuidado, con una mayor probabilidad de tener problemas en el manejo de su enfermedad¹¹. Además, de todos es sabido que la inflamación persistente puede causar remodelamiento de las vías aéreas haciéndolas menos capaces de lograr una recuperación funcional total¹², y que una intervención precoz con corticosteroides logra controlar los síntomas, reducir la inflamación¹³, mejorar la hiperrespuesta bronquial e incluso, se sugiere, que podría prevenir los cambios irreversibles en la vía aérea¹⁴.

PECUALIARIDADES DEL ASMA EN LA ADOLESCENCIA Y DEL PROPIO ADOLESCENTE ASMÁTICO

En la adolescencia el asma adquiere unas peculiaridades, relacionadas en unos casos con la enfermedad y en otros con el propio sujeto, que la hacen parecer diferente.

Por lo que se refiere a la enfermedad, a diferencia de lo que ocurre en los primeros años de vida, las infecciones respiratorias pierden importancia como factor desencadenante de las reagudizaciones, a favor de la sensibilización por neuroalérgenos como ácaros del polvo, pólenes, hongos y epitelios^{15,16,17}, aunque algunos virus respiratorios como el grupo influenza, rinovirus¹⁸ y virus respiratorio sincitial o determinadas bacterias como clamidia o mycoplasma¹⁹, pueden ser responsables en algunas ocasiones. A partir de la adolescencia se inician también otras formas de asma más propias de la edad adulta como el asma intrínseco y el asma con intolerancia a AINES. Además, el broncoespasmo inducido por ejercicio (BIE) es muy prevalente y reviste especial importancia en el contexto social del adolescente asmático²⁰. Por último, los conflictos psicológicos y de adaptación al entorno hacen que los factores emocionales constituyan un desencadenante importante en este grupo de edad^{21,22}.

Por otra parte, desde el punto de vista clínico y funcional el asma de los adolescentes no difiere del de otros grupos de edad²³ y en la mayor parte de los casos no va a interferir en el crecimiento, ni en el desarrollo puberal. Sólo unos pocos jóvenes, con asma grave o inadecuadamente tratado, pueden tener un retraso puberal o de crecimiento y necesitar ayuda.

Por lo que respecta al propio sujeto, los adolescentes atraviesan una etapa difícil de reconocimiento de su propio cuerpo, de autoafirmación y rebeldía contra las normas dictadas por “los mayores” y de integración en su propio grupo. Esto explica que con cierta frecuencia se conviertan en

malos cumplidores del tratamiento (se olvidan de la medicación o se avergüenzan de tomarla ante sus compañeros)²⁴. Su tendencia a imitar el comportamiento del adulto o el de sus propios amigos, puede llevarles a la adquisición de hábitos peligrosos, como el tabaco, circunstancia que debe ser siempre investigada^{25,26}. Así, en un estudio efectuado en Portugal sobre una población urbana y rural de entre 12 y 16 años, probablemente superponible a la española de esa edad, se aprecia que los adolescentes asmáticos fuman igual que los no asmáticos (5,4 *versus* 6,7%) aunque reconozcan que la exposición activa y pasiva al tabaco empeora sus síntomas y que entre los que presentan BIE (un 60%), sólo un 29% llevan la medicación a la escuela (generalmente broncodilatadores)²⁷. En otras comunidades²⁸, las cifras de tabaquismo entre asmáticos adolescentes se elevan hasta al 26%. Una cuarta parte de los pacientes refiere limitaciones por parte de sus escuelas para que lleven su propia medicación, aunque hasta en el 61% de los casos los profesores ignoran que el muchacho tiene asma²³ y sólo un 39% ha revelado a sus amigos su enfermedad²⁹. La mayor parte de los pacientes utilizan los fármacos “a demanda” (78%) frente al tratamiento continuado, que sólo utiliza un 15% de los que presentan un asma persistente, mientras que hasta el 42% no utiliza ninguna medicación¹⁸. En cuanto a la cumplimentación es semejante a la de otros tratamientos crónicos y se sitúa entre el 40%³⁰ y el 70%³¹.

Es frecuente también que el adolescente viva su enfermedad como una fuente de frustraciones³². La real o supuesta limitación de su actividad física por el asma puede deprimirle o inducirle al mal uso de los broncodilatadores inhalados y, en ocasiones, la angustia generada por las presiones familiares o escolares para alcanzar determinadas metas pueden influir negativamente sobre el curso de la enfermedad³³. Según los datos obtenidos de encuestas sobre actitudes y creencias, el 25% de los asmáticos y la misma proporción de sus compañeros no asmáticos, encuentran molesto o fastidioso el uso de inhaladores en clase y lo mismo piensan casi un tercio de los profesores. Estas cifras se repiten en referencia a las excursiones escolares. El 30% de los asmáticos se encuentran menos competentes en actividades deportivas, opinión compartida por sus compañeros y en menor grado (19%) por sus profesores²⁴.

Frente a esto, y quizás como reacción a la pérdida de autoestima³⁴, el adolescente reacciona con una negación de la enfermedad y/o con una infravaloración de los síntomas que le convierten en sujeto de riesgo de asma grave. Es frecuente que no acepten que se sienten limitados frente al ejercicio o que no reconozcan que su cansancio o somnolencia diurna se deba a la alteración del sueño durante la noche por la tos. De hecho, si consideramos los factores que se relacionan con una pobre adherencia al tratamiento, enumerados en la Tabla 1^{21,35}, tenemos que reconocer que este grupo de edad reúne prácticamente todos ellos.

El incumplimiento del tratamiento se manifiesta no sólo por la falta de administración de la medicación sino también por su uso inapropiado, incluyendo la sobreutilización de algunos fármacos, la sobredosificación o el uso inadecuado en determinadas circunstancias. Los adolescentes utilizan, y sobreutilizan, los broncodilatadores de acción corta, por ansiedad y “por precaución” que traduce el miedo a llegar a presentar síntomas y, al mismo tiempo, olvidan o rechazan la medicación antiinflamatoria de acción a largo plazo. En muchas ocasiones desconocen la acción específica de cada medicamento y aplican los fármacos antiasmáticos para combatir síntomas de enfermedades frecuentemente asociadas como la rinitis, como si se tratara de asma. En otras, no identifican los verdaderos síntomas asmáticos atribuyéndolos a resfriados.

DIAGNÓSTICO

El enfoque diagnóstico del asmático adolescente no difiere del que se aplica al niño mayor. A diferencia de lo que ocurre con la mayoría de los asmáticos de menor edad, se puede interrogar directamente al protagonista, lo que constituye una indudable ventaja siempre que previamente nos hayamos ganado su confianza. De cualquier modo, si apreciamos que su información es escasa o insuficiente, se le deberá ayudar a identificar sus síntomas pormenorizando las preguntas y dirigiéndolas hacia aspectos concretos que le permitan recordar lo que le sucede día a día.

Si se trata de un asma de larga evolución hay que descartar las causas de su persistencia, entre las que se encuentran alérgenos ambientales no evitados o no detectados en anteriores estudios, la existencia de un reflujo gastroesofágico y el mal cumplimiento terapéutico.

Así mismo no hay que olvidar que ciertos procesos, como el broncoespasmo inducido por ejercicio³⁶, son más frecuentes a esta edad, y que otros, como la disfunción de cuerdas vocales³⁷, la tos

psicógena y el síndrome de hiperventilación, deben tenerse en cuenta a la hora de plantear el diagnóstico diferencial.

TRATAMIENTO. EDUCACIÓN EN AUTOCUIDADOS.

El tratamiento de los adolescentes es el mismo que el de la población general: controlar los síntomas con medicación sintomática (broncodilatadores), controlar la inflamación con medicación antiinflamatoria diaria y lograr una buena comunicación con el paciente.

Una vez hecho el diagnóstico y definido su patrón de enfermedad se debe desarrollar un plan de tratamiento, que sea cómodo, fácil de cumplimentar y que no interfiera con las actividades del paciente. Es muy eficaz que se planteen unos objetivos, o que se trate de alcanzar una meta que sea importante para el paciente, no para el médico. Si el adolescente quiere por ejemplo, poder jugar al fútbol con sus compañeros, o ir a bailar, y no pitar o tener que sentarse porque no se encuentran bien, conseguir que lo hagan les aporta razones para cumplir el tratamiento.

Es bueno citarles con mayor asiduidad que a otros pacientes para repasar con ellos el plan de tratamiento y resolver las dudas que plantee su manejo. A ser posible se les ofrecerá un programa simple, con medicación pautada una o dos veces al día y se les dará unos plazos para ver los resultados del tratamiento "Dame 6 u 8 semanas para que te sientas bien"—Con ello se logra que ellos cumplan y se impliquen en el tratamiento. Es muy importante ser honesto sobre la gravedad de su proceso y el uso de medicaciones.

Cuando se habla con adolescentes que niegan sus síntomas de asma, no los tratan, o piensan que seguir un tratamiento puede limitar de algún modo su calidad de vida, puede ser muy eficaz ponerles ejemplos sobre el alto porcentaje de atletas olímpicos que tienen asma, y hacerles comprender que el asma no impide una vida plena, activa y alegre, ni es una excusa para no ser todo lo que desean ser.

Como ya se ha comentado, el BIE es extraordinariamente frecuente a esta edad y aunque debe contemplarse dentro del tratamiento global del asma, exige medidas especiales. Se trata de conseguir que el paciente llegue a realizar ejercicio físico como cualquier muchacho/a de su misma edad, con la única limitación de no practicarlo durante las reagudizaciones o cuando los neumoalergenos ambientales a los que esté sensibilizado, por ejemplo los pólenes, sean muy prevalentes.

Los deportes que exigen menos inhalación de aire, y por lo tanto pueden ser mejor tolerados, son la natación, la gimnasia, el kárate y el tenis. Durante su práctica es recomendable respirar a través de la nariz para calentar y humedecer el aire antes de que entre en las vías aéreas, evitar los ambientes fríos o contaminados, o proteger la nariz o la boca con una bufanda que filtre y caliente el aire. Es aconsejable valorar la presencia de rinitis, que bastantes de estos pacientes suelen presentar, y tratarla si existe. También se puede realizar un calentamiento previo antes de practicar un ejercicio intenso programado con el fin de desencadenar pequeñas caídas de la función respiratoria que se siguen de un periodo refractario de 1 o 2 horas de duración. Casi todos los pacientes presentan esta respuesta y durante la misma no se desarrolla broncoespasmo aunque se realice ejercicio intenso.

Ciertos fármacos como los antileucotrienos, administrados una vez al día por vía oral, pueden conseguir controlar los síntomas de BIE en un adolescente deportista³⁸. Otros, como los broncodilatadores de acción prolongada unidos en un solo formato a los corticoides inhalados, pueden lograr un mejor control de la enfermedad tanto clínica como funcionalmente^{39,40} y son preferidos por los pacientes⁴¹, aunque no ha sido demostrado que faciliten el cumplimiento^{41,42}. Además, con la combinación budesonida-formoterol, se han descrito recientemente nuevas formas de aplicación que facilitan aún más su manejo: La terapia ajustable que permite al paciente incrementar hasta 8 veces la dosis durante las exacerbaciones^{43,44} y la terapia única en la que esta combinación, además de ser utilizada diariamente como tratamiento de base, se usa también como rescate para combatir los síntomas⁴⁵. Estas nuevas formas de tratamiento podían ser especialmente útiles en los adolescentes asmáticos.

EDUCACIÓN EN AUTOCUIDADOS.

La adolescencia es probablemente la edad de la vida más propicia, aunque no precisamente la más fácil, para intervenir educacionalmente en ciertos hábitos, modificándolos y orientándolos hacia una vida saludable que es el objetivo último de la formación en autocuidados.

Al igual que en otras edades, pero quizás aún con más prioridad en la adolescencia, esta formación debe realizarse en cada intervención sanitaria. En esta tarea deben estar implicados todos los que tienen contacto con el paciente asmático, médicos de asistencia primaria, del centro hospitalario, enfermería, familia y a través de acciones institucionales alcanzar toda la sociedad (Día del Asma, Jornadas para Escuelas etc.)

Lo que el médico-enfermera debe hacer:

1. Dar una información breve y clara sobre la anatomía y fisiología del aparato respiratorio y sobre los cambios que ocurren en el asma, haciendo especial hincapié en el proceso inflamatorio y la necesidad de una medicación específica para corregirla⁴⁶
2. Analizar los factores que actúan como desencadenantes del asma, dedicando especial atención al consumo de tabaco ya que el hábito aún no está suficientemente instaurado e insistiendo, asimismo, en la importancia de la evitación de alérgenos para un correcto control de la enfermedad. En ambos casos el abordaje no debe ser de tipo prohibicionista, ya que el efecto rebote a esta edad es prácticamente seguro, sino que se debe plantear dentro del ámbito de promoción de actividades saludables como son el deporte, la alimentación correcta, la higiene personal y el cuidado del medio ambiente doméstico y general. En el caso de que fuera necesario restringir algún tipo de actividad (submarinismo, carrera, salidas al campo en primavera etc.), se debe valorar con el paciente su sustitución por otras alternativas. En realidad, se trata de que comprendan que la adquisición de hábitos saludables es útil en cualquier aspecto de la vida y que nuestra forma de vida actual va a influir y condicionar nuestra situación futura.
3. Instruir sobre la distinta acción de los medicamentos a utilizar, sus posibles efectos colaterales y las distintas técnicas inhalatorias. Un inadecuado entrenamiento inhalatorio, la falta de comprensión en la necesidad de un tratamiento de base a largo plazo, especialmente cuando observan que la medicación preventiva no produce un inmediato alivio de los síntomas, o el miedo a los efectos secundarios de algunos fármacos son importantes causas de fallo en el cumplimiento terapéutico⁴⁷.
4. Entregar un plan de tratamiento escrito, adecuado a cada situación, fácil de comprender y de cumplir y basado siempre en expectativas realistas⁴⁸. En él se debe hacer constar la medicación indicada, con el formato de inhalación que elija el propio paciente⁴⁷ y, en ocasiones, una carta domiciliaria de síntomas o/y mediciones objetivas de la función pulmonar (pico-flujo). Se incluirán también las actitudes a adoptar ante diversas situaciones y la correcta utilización de los recursos sanitarios.

En cualquier caso hay que tener presentes los factores que mejoran el cumplimiento del tratamiento para intentar aproximarnos a ellos ⁴⁷ (Tabla 2)

Lo que los padres pueden hacer:

Es importante que animen a sus hijos adolescentes a llevar el control de su enfermedad demostrando así que tienen confianza en ellos. Que les alienten a ver a su médico sin estar ellos presentes, que les impliquen en la elección de la forma más óptima de controlar su enfermedad y que escuchen su punto de vista. Con esta actitud el adolescente siente que se respeta su privacidad, que se le reconoce como individuo y que se tiene confianza en su habilidad para manejar el asma.

Los padres deben adoptar actitudes positivas, apoyar a sus hijos adolescentes, concediéndoles y concediéndoles tiempo para conocerlos y relacionarse con ellos. Si observan actitudes peligrosas o preocupantes, deberían discutir la situación con ellos en calma, escuchándolos, sin tomarlos a broma, evitando enfrentamientos, sin dar órdenes, a ser posible con sentido del humor. Esto siempre favorece la relación aunque no se modifiquen los puntos de vista. Se consigue siempre más dando información, que dando órdenes.

Deben transmitir a los adolescentes asmáticos que pueden tener las mismas experiencias positivas que sus amigos no asmáticos

Lo que los profesores deben saber

Algunos adolescentes con asma pueden necesitar tomar su medicación durante el horario escolar. Por este motivo, para asegurar el adecuado control del asma, la Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología recomienda:

- Informar a los profesores o tutores de la escuela sobre la enfermedad y las necesidades específicas del adolescente.
- Educar al personal de la escuela sobre el tipo de medicamentos utilizados en el asma y la forma de actuar durante una crisis.
- Solicitar al personal de la escuela que trate al adolescente "normalmente" cuando el asma está bajo control.
- Cuando el adolescente tenga que practicar un deporte, informar al profesor o entrenador sobre el broncoespasmo inducido por el ejercicio su forma de prevención y tratamiento.
- Controlar el aire ambiental, alérgenos e irritantes en la escuela.
- Tomar medidas para prevenir los síntomas del asma

Por último, conviene no olvidar que hay que:

- Animar a los adolescentes a tomar decisiones en todas las áreas de su vida, también en el manejo de su asma.
- Mostrarles que creemos en ellos.
- Darles la oportunidad de contactar con jóvenes adultos asmáticos para que aprecien que manejan bien su vida. Por ejemplo, en deportes.
- Tenerlos en cuenta
- Observar y comentar sus progresos. Los errores sirven para aprender, no para retroceder
- Recordar que el adolescente es primero una persona, no sólo un asmático.

Tabla 1. Factores asociados con pobre adherencia a cualquier tratamiento^{24,25}

Historia anterior de bajo cumplimiento. No percepción del proceso como enfermedad grave. Consideración propia como sujeto de no riesgo. No percepción del beneficio inmediato del tratamiento o de las medidas preventivas. Falta de apoyo social. Adolescencia Falta de continuidad en el seguimiento médico. Programa de prevención o sistema de tratamiento difícil o complicado Temor a los efectos secundarios

Tabla 2. Factores que facilitan el cumplimiento terapéutico⁴⁷

Posología: una o dos veces al día
Información sincera y honesta sobre el cumplimiento
Acordar en mejor plan de tratamiento
Establecer un plan de tratamiento escrito
Relación personal con el médico o la enfermera
Educación correcta y completa (folletos, videos...)

¹ Global Strategy for Asthma Management and Prevention. National Institutes of Health National Heart, Lung, and Blood Institute 2002; Bethesda (Maryland, USA):

² National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma Update on Selected Topics--2002. *J Allergy Clin Immunol*. 2002 Nov; 110(5 Suppl):S141-219.

³ Plaza Moral V, Álvarez Gutierrez FJ, Casán Clará P, Cobos Barroso N, López Viña A, Llauger Roselló MA et al. Guía española para el manejo del asma (GEMA). 2003; 39 (supl. 15). *Arch Bronconeumol* 2003; 39 (Supl. 15): 1-42.

⁴ Escribano Montaner A, García Hernández G. Asma y situaciones especiales, En Cobos N, Pérez -Yarza E.G.(Eds). "Tratado de Neumología Infantil". Madrid, Ergon. 2003, pp. 621-634.

⁵ Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martínez F et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995; 8:483-91

⁶ De Marco R. Locatelli F., Sunyes J. Burney P. Differences in incidence of reported asthma related age in men and woman. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 ;78; 265-269

⁷ Siersted HC, Boldsen J, Hansen HS, Mostgaard G, Hyldebrandt N. Population based study of risk factors for underdiagnosis of asthma in adolescence: Odense schoolchild study. *BMJ*. 1998 Feb 28;316(7132):651-5

⁸ Viner R. Doctors must be trained to deal with adolescents. *BMJ* 1998; 317:751-2.

⁹ Kari J, Donovan C, Li J, Taylor B. Adolescents' attitudes to general practice in North London. *Br J Gen Pract* 1997; 47: 109-110.

¹⁰ Rubinfeld AR, Pain MCF. Perception of asthma. *Lancet* 1976; i: 882-884.

¹¹ Kikochi Y, Okabe S, Tamura G, Hida W, Homma M, Shirato K, et al. Chemosensitivity and perception of dyspnea in patients with a history of near-fatal asthma. *N Engl J Med* 1994; 330: 1329-1334

-
- ¹² Laitinen LA, Laitinen A, Altraja A, Virtanen I, Kampe M, Simonsson BG, et al. Bronchial biopsy findings in intermittent or "early" asthma. *J All Clin Immunol* 1996; 98: 35-6.
- ¹³ Trigg CJ, Manolitsas ND, Wang J, Calderon MA, McAulay A, Jordan SE, et al. Placebo controlled immunopathologic study of four months of inhaled corticosteroids in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 17-22
- ¹⁴ Haahtela MJ, Jarvinen M, Kava T, Kiviranta K, Koskinen S, Lehtonen K, et al. Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. *N Engl J Med* 1994; 331: 700-705
- ¹⁵ Forastiere F, Corbo GM, Dell'Orco V, Pistelli R, Agabiti N, Kriebel D. A longitudinal evaluation of bronchial responsiveness, gender and change in atopic status. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1098-1104.
- ¹⁶ Kono M, Mochizuki H, Arakawa H, Kato M, Tokuyama K, Morikawa A. Age-dependent relationship between bronchial hyperresponsiveness to methacholine and total serum IgE level in asthmatic children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87: 33-38
- ¹⁷ Rasmussen F, Siersted HC, Lambrecht J, Hansen MS, Hansen NC. Impact of airway lability, atopy, and tobacco smoking on the development of asthma-like symptoms in asymptomatic teenagers. *Chest* 2000; 117: 1330-5
- ¹⁸ Weinberger M. Respiratory infections and asthma: current treatment strategies. *Drug Discov Today*. 2004 Oct 1;9 (19):831-7.
- ¹⁹ MacDowell AL, Bacharier LB. Infectious triggers of asthma. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2005 Feb; 25 (1):45-66.
- ²⁰ Tan RA, Spector SL. Exercise-induced asthma. *Sports Med* 1998; 25: 1-6.
- ²¹ Okelo SO, Wu AW, Krishnan JA, Rand CS, Skinner EA, Diette GB. Emotional quality-of-life and outcomes in adolescents with asthma. *J Pediatr* 2004; 145(4):523-9.
- ²² Sandberg S, Jarvenpaa S, Penttinen A, Paton JY, McCann DC. Asthma exacerbations in children immediately following stressful life events: a Cox's hierarchical regression. *Thorax* 2004;59: 1046-51
- ²³ Lombardi C, Gani F, Landi M, Boner A, Canonica GW, Passalacqua G. Clinical and therapeutic aspects of allergic asthma in adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14 (6):453 – 57.
- ²⁴ Buston KM, Wood SF. Non-compliance amongst adolescents with asthma: listening to what they tell us about self-management. *Fam Pract* 2000; 17: 134-138

-
- ²⁵ Galván Fernández C, Suárez López de Vergara RG, Oliva Hernández C, Domenech Martínez E. Patología respiratoria en los jóvenes y hábito tabáquico. *Arch Bronconeumol* 2000; 36: 186-190
- ²⁶ Zimlichman E, Mandel D, Mimouni FB, Shochat T, Grotto I, Kreiss Y. Smoking habits in adolescents with mild to moderate asthma. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38: 193-7
- ²⁷ Leiria Pinto P, Cordeiro M, Pinto R. Adolescents and school asthma Knowledge and attitudes. *Allergol Immunopathol.*;1999; 27 (5); 245-253
- ²⁸ Yeatts K, Maier W., Shy C. Asthma inhaler use and barriers in a population-based sample of African-american and white adolescents. *Ann Allergy Asthma Immunol*; 2000; 84, 94-100.
- ²⁹ Cohen R, Franco K, Motlow F, Reznik M, Ozuah PO. Perceptions and attitudes of adolescents with asthma. *J Asthma*. 2003 Apr; 40(2):207-11.
- ³⁰ Grupo de Investigadores Valair. Estudio de utilización y validación clínica de la versión española del cuestionario de calidad de vida para niños con asma (PAQLQ) y el diario de los cuidadores del niño asmático (DCA), *Allergol immunopatol.* 2000;28 (3); 163-183
- ³¹ Matsui D. Drugs compliance in pediatrics. *Pediatr Clin North Amer.* 1997; 44;1 ;1-14
- ³² Forrest CB, Stafield B, Riley AW, Kang M. The impact of asthma on the health status of adolescents. *Pediatrics* 1997; 99: E1
- ³³ Rietveld S, van-Beest I, Everaerd W. Stress-induced breathlessness in asthma. *Psychol Med* 1999; 29: 1359-1366.
- ³⁴ Rietveld S. Perceptions of asthma by adolescents at home. *Chest*. 2000; 117(2): 434-439.
- ³⁵ Liptak G. Enhancing patients compliance in pediatrics. *Pediatr Rev.*1996 ;17 (4): 128-34
- ³⁶ Gotshall RW. Exercise-induced bronchoconstriction. *Drugs* 2002; 62:1725-39.
- ³⁷ Powell DM, Karanfilov BI, Beechler KB, Treole K, Trudeau MD, Forrest LA. Paradoxical vocal cord dysfunction in juveniles. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126:29-34
- ³⁸ Melo RE, Sole D, Naspitz CK. Exercise-induced bronchoconstriction in children: montelukast attenuates the immediate-phase and late-phase responses. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 301-7
- ³⁹ Tal A, Simon G, Vermeulen JH, Petru V, Cobos N, Everard ML et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler versus inhaled corticosteroids alone in the treatment of asthma. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34(5):342-50.

-
- ⁴⁰ Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJH, Pauwels RA et al. Can Guideline-defined Asthma Control Be Achieved?: The Gaining Optimal Asthma Control Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(8):836-844.
- ⁴¹ Barnes PJ, O'Connor BJ. Use of a fixed combination beta 2-agonist and steroid dry powder inhaler in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Apr;v151(4):1053-7.
- ⁴² Bosley CM, Parry DT, Cochrane GM. Patient compliance with inhaled medication: does combining beta-agonists with corticosteroids improve compliance? *Eur Respir J*. 1994 Mar;7 (3):504-9.
- ⁴³ Olsson P, Karlsson G, Ekström T, Lindarck N. Adjustable dosing with budesonide/formoterol in a single inhaler reduces costs compared with a conventional fixed dosing regimen. *Eur Respir J* 2003; 22:411s.
- ⁴⁴ Fitzgerald JM, Sears MR, Boulet LP, Becker AB, McIvor AR, Ernst P et al. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol reduces asthma exacerbations compared with traditional fixed dosing: a five-month multicentre Canadian study. *Can Respir J* 2003; 10(8):427-434.
- ⁴⁵ O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu Y, Ekstrom T, Bateman ED. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:129-136
- ⁴⁶ Chambers CV, Markson L, Diamond JJ, Lasch L, Berger M. Health beliefs and compliance with inhaled corticosteroids by asthmatic patients in primary care practices. *Respir Med*. 1999 Feb;93 (2):88-94.
- ⁴⁷ Dinwiddie R, Muller WG. Adolescent treatment compliance in asthma. *J R Soc Med*. 2002 Feb; 95 (2):68-71.
- ⁴⁸ Rubin BK. What does it mean when a patient says, "My asthma medication is not working?". *Chest* 2004; 126:972-981.