

# El buen control del asma: ¿Previene la remodelación?

F. Prado, P Brockmann

Departamento de Pediatría  
Pontificia Universidad Católica de Chile

## Resumen

La remodelación de la vía aérea es un proceso continuo de cambio caracterizado principalmente por el engrosamiento de la membrana que sostiene la mucosa respiratoria. Diversas moléculas y agentes han sido descritos como responsables de ello. En el presente artículo se desarrolla el concepto inflamación y su relación con el fenómeno de remodelación en asma, describiendo los grupos de riesgo que existen, el rol de las diversas interleukinas descritas, el rol de la edad de inicio, y finalmente las consecuencias de la introducción precoz de esteroides inhalados en niños. Si bien existen muchos aspectos claros, aún queda mucho por responder.

**Palabras Claves:** Asma, remodelación vía aérea, inflamación, niños.

## INTRODUCCIÓN

La remodelación de la vía aérea corresponde a aquellos cambios estructurales caracterizados por engrosamiento de la lámina reticular con depósitos de fibrina subepitelial y perivascular, hiperplasia de las glándulas mucosas, músculo liso y vascular. Esto determina el engrosamiento de la pared de los bronquios de conducción mayor (accesibles a su estudio por biopsia de mucosa) y también en la pequeña vía aérea (accesibles por lavado bronquioalveolar).<sup>(1)</sup> El engrosamiento de la pared bronquial y su mayor rigidez, la disminución del área de sección transversal y el acortamiento de la vía aérea (por la disposición en doble hélice del músculo) determina la pérdida de la función pulmonar observada en algunos pacientes asmáticos en estudios longitudinales<sup>(2)</sup>. Este mayor grosor y rigidez de la vía aérea condiciona en parte la hiperreactividad bronquial (HRB) inespecífica.

### ¿Cuáles son los factores de riesgo y qué alternativas de tratamiento pueden impedir la remodelación?

Estas son preguntas sin una respuesta del todo clara. El depósito de colágeno y engrosamiento de la lámina reticular son hallazgos específicos del asma no observados en otras enfermedades pulmonares crónicas incluso con importante compromiso de la vía aérea distal y pérdida de la función pulmonar.<sup>(1)</sup> Surge entonces la interrogante de cuál es la etiopatogenia de la remodelación en el asma y cuál es la

relación que tiene con la inflamación crónica.<sup>(3)</sup> Aparentemente más que ser un evento terminal y consecuencia de la inflamación, la remodelación se relaciona con la activación temprana de la unidad mesenquimoepitelial, probablemente vinculado a estrés oxidativo del epitelio bronquial como lo demuestra el aumento del receptor para el factor de crecimiento epitelial (EGFR) medido en muestras obtenidas por biopsias fibrobroncoscópicas o en necropsia de niños entre 5 y 15 años de edad con asma moderado y severo.<sup>(4)</sup>

En un ambiente de inflamación eosinofílica Th2 (IL-4, IL-5, IL-13, RANTES) y en presencia de factores de crecimiento (TGF-beta, factor de crecimiento epitelial, factor de crecimiento tipo insulínico, IL-8 y leukotrienos) se produce la activación y transformación del fibroblasto perivascular en miofibroblasto y del miocito en fibromiocito, capaces de producir depósito de colágeno subepitelial y engrosamiento de la lámina reticular como cambios histopatológicos distintivos.

Reconociendo que en algunos pacientes asmáticos, la activación de la unidad mesenquimoepitelial es el sustrato de la remodelación en la vía aérea ¿en qué momento de su evolución es posible pesquisar el inicio de estos cambios histológicos característicos?. Pohunek y colaboradores<sup>(5)</sup> el año 1997, observaron en biopsias de mucosa bronquial de niños con rango de edad entre 1,5 a 12 años con sibilancias recurrentes, que en los estados tempranos de la enfermedad, existía inflamación eosinofílica y aumento del grosor de la lámina reticular en aquellos que, en seguimiento de dos a cuatro años, evolucionaron con asma. Por otro lado en modelos animales experimentales de asma inducido por alérgenos es posible reproducir el ambiente inflamatorio característico del asma y también remodelación.<sup>(6)</sup>

Correspondencia: Francisco Prado. Pediatra Broncopulmonar.  
Departamento de Pediatría. Pontificia Universidad Católica de Chile.  
E-mail: panchoprado2004@yahoo.com

Como se mencionó, la aparición de estos cambios proliferativos del mesénquima más la fibrosis subepitelial son simultáneos a la inflamación y ocurren tempranamente en la historia natural de la enfermedad. Interesantemente, el engrosamiento de la lámina *reticularis* por fibrosis subepitelial no tiene relación estricta con la infiltración eosinofílica y puede estar presente aún en pacientes tratados con corticoides inhalados<sup>(4)</sup>. Por otro lado, intentos de demostrar asociación entre pleomorfismos genéticos involucrados en la producción de factores de crecimiento (TGF-beta) y remodelación no han sido concluyentes<sup>(7)</sup>. Es así como los factores ambientales y genéticos relacionados al proceso de remodelación de la vía aérea en el niño asmático aún son comprendidos en forma muy incompleta.

Los adultos jóvenes asmáticos con mayor severidad clínica y peor función pulmonar ya tienen estas características en edad escolar. Del mismo modo, la posibilidad de mejorar cuando adulto, es decir tener remisión completa de la enfermedad definida por ausencia de síntomas sin uso de corticoides inhalados más función pulmonar normal y sin HRB a la edad 30 a 40 años, es significativamente menor en aquellos escolares con peor función pulmonar.<sup>(8)</sup>

#### ¿Qué sucede en los niños pequeños menores de 5 años?

La experiencia de Martínez<sup>(9)</sup> y colaboradores en el seguimiento de la cohorte de Tucson, demostró que en aquellos niños asmáticos, con aparición de los síntomas antes de los tres años de edad, la función pulmonar post broncodilatador ( $B_2$ ) a la edad de 6 años fue menor comparado con aquellos asmáticos que inician sus síntomas después de los tres años o aquellos sibilantes transitorios post vírales. Del mismo modo estos niños asmáticos atópicos en la edad escolar tienen HRB evaluado por test de provocación con metacolina. Los sibilantes transitorios post vírales en edad escolar tienen variabilidad del *peak-flow* pero no tienen test de metacolina positivo; es decir no existe la HRB observada en los asmáticos. Esto junto a índices de flujo como el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) post- $B_2$  menor al predicho sugiere la existencia de remodelación en la vía aérea. En forma muy interesante, la prolongación de este seguimiento hasta la edad de 16 años demostró que la pérdida de la función pulmonar que se presentaba en los primeros 6 años en los pacientes asmáticos con inicios de sus síntomas antes de los 3 años era la que se mantenía hasta la adolescencia<sup>(9)</sup>. Este punto es vital al momento de decidir tratamientos anti-inflamatorios como intervención temprana, destinados a minimizar la posibilidad de remodelación. Es importante recordar que la mayoría de los preescolares con sibilancias a repetición, e incluso aquellos con sibilancias que persisten hasta la edad prepuberal no persisten con síntomas posteriormente y su condición esta influenciada por una vía aérea congénitamente pequeña, más la ocurrencia de infecciones vírales respiratorias bajas a temprana edad (virus respiratorio sincicial - VRS) y secundariamente virus parainfluenza (PI)<sup>(9)</sup>.

Existen además otros factores asociados al desarrollo de "fenotipos asmáticos", entre ellos la exposición temprana a alérgenos, factores genéticos y estímulos intrauterinos. Estos pacientes asmáticos "no atópicos", pese a ser sintomáticos durante la primera infancia, tienen un mejor pronóstico en la adolescencia por la existencia de cambios estructurales de menor intensidad y duración<sup>(10)</sup>. Este grupo de niños con función pulmonar inicial menor, no tiene los hallazgos descritos que sugieran remodelación en la edad escolar. Es decir, en la mayoría de preescolares sibilantes con síntomas recurrentes la posibilidad de remodelación es baja. Aún más, en estudios de lavado broncoalveolar (LBA) se ha observado un patrón inflamatorio distinto al de los asmáticos, con predominio de neutrófilos. La respuesta a los corticoides inhalados (CI) en este grupo de preescolares sibilantes es discutida. Los modificadores de los leukotrienos podrían tener algún rol mejorando los síntomas en especial la tos y despertares nocturnos.

El gran problema es la superposición de expresiones clínicas similares en estos pacientes y en aquellos verdaderamente asmáticos, lo que dificulta el diagnóstico diferencial e identificar quienes tienen inflamación eosinofílica y potencial activación de la unidad mesenquimoeptelial conducente a la remodelación en los primeros años de la infancia. La recomendación con evidencia tipo D (opinión de expertos) destaca el beneficio de los CI en este grupo de niños <5 años cuando existen especialmente síntomas frecuentes e intensos junto a antecedentes personales de dermatitis atópica, padres alérgicos y/o asmáticos, eosinofilia y obstrucción bronquial en ausencia de infecciones vírales. Siendo estas características factores predictores de asma atópica de peor pronóstico en la adolescencia.

Recordando que el 80% de los asmáticos inician su enfermedad en la niñez; en aquellos pacientes con asma de aparición temprana, ¿la remodelación esta siempre presente? El gran problema para responder esta interrogante fundamental es como pesquisar la remodelación en forma temprana. Los estudios de biopsia de mucosa bronquial están reservados a un número pequeño de pacientes y nos dan información de lo ocurrido en los bronquios mayores. El estudio de LBA ó óxido nítrico exhalado (NOe) permite el análisis de marcadores biológicos de inflamación pero no de remodelación. Estudios de tomografía axial computarizada (TAC) de alta resolución que evalúan el grosor de la vía aérea son de alto costo y no necesariamente de utilidad en niños<sup>(11)</sup>.

Los estudios funcionales pulmonares (espirometría o flujometría), si bien son de aplicación sencilla después de los 5 años, tienen la limitación de una baja sensibilidad en las etapas iniciales de la enfermedad. Evaluar la HRB inespecífica con test de metacolina tiene limitantes de costo, de sensibilidad y especificidad. Sin embargo, el registro espirométrico y el análisis del flujo espiratorio máximo (FEM) permite evaluar en el tiempo la evolución natural de la enfermedad y la respuesta a diversos tratamientos anti-inflamatorios (cromonas, antileukotrienos, corticoides inhalados).

En el escolar y adolescente, la desproporción en el aumento de los flujos espirados y el crecimiento hace que el análisis del  $VEF_1$  y su relación con los valores predichos según talla no sean el mejor índice. La relación  $VEF_1/CVF$  post- $B_2$  permite una mejor interpretación y ha sido usada en estudios de cohorte para definir funcionalmente la existencia de remodelación (valores inferiores a  $-2DS$  obtenidos en pacientes sanos, no fumadores y sin historia de infecciones víricas bajas)<sup>(2)</sup>. En el niño el crecimiento disináptico con mayor aumento de los volúmenes pulmonares (CVF) en relación al calibre de la vía aérea (medido por  $VEF_1$ ) determina que la relación  $VEF_1/CVF$  disminuya; característica que se mantiene en el adulto, pero esta vez por disminución de la retracción elástica del pulmón.

En un estudio de seguimiento desde recién nacido hasta los 26 años se identificó remodelación, en base al hallazgo de  $VEF_1/CVF$  post- $B_2$  menor al límite inferior de la normalidad en el 7,4 y 6,4 % de los sujetos a los 18 y 26 años respectivamente<sup>(2)</sup>. En el análisis de regresión logística se demostró que las variables relacionadas con esta remodelación fueron asma, HRB, menor función pulmonar en edad escolar (9 años) y ser hombre. Del mismo modo la disminución a lo largo de la edad escolar y de adulto joven en la función pulmonar ( $VEF_1/CVF$  post- $B_2$ ) se relacionó con un peor índice funcional de remodelación en los pacientes asmáticos. En los asmáticos hubo hasta un tercio de pacientes con remodelación, esta fue mayor en los hombres (uno de cada 4) que en las mujeres (una de cada 10). En los sujetos asmáticos se observó una disminución de la respuesta broncodilatadora al aumentar la edad, mayor en los hombres y en aquellos en tratamiento con CI. La característica de estar en tratamiento con CI probablemente seleccionó a aquellos pacientes con asma más severo y no es una evaluación negativa al tratamiento con CI. Este trabajo permite definir que no todos los pacientes asmáticos se remodelan (10 a 20%), que existen diferencias en relación al género (más severo en los hombres) y también que existe mayor deterioro en la función pulmonar con disminución de la reversibilidad al  $B_2$  en los pacientes más severos (en tratamiento con CI y hombre como características de este estudio).

#### ¿Mayor inflamación significa mayor remodelación?

Siendo eventos paralelos y siendo la remodelación parte de un escenario inflamatorio crónico eosinofílico, no es extraño que aquellos pacientes con HRB más intensa y mayor severidad de sus síntomas tengan cambios inflamatorio mayores y mayor grosor de la lámina reticular. Se ha logrado precisar la relación de la HRB, rigidez de la vía aérea, el grosor de la lamina reticular y menor función pulmonar evaluados por índice de flujos ( $VEF_1$ ,  $FEF_{25-75\%}$ ). Sin embargo, en algunos pacientes asmáticos severos, con gran HRB y pérdida de la función pulmonar, la inflamación encontrada en LBA y biopsias de mucosa bronquial es de tipo neutrofilica I. Por otro lado pese a existir relación entre la severidad de la enfermedad y los cambios anatomopatológicos propios de la remodelación de

la vía aérea del paciente asmático, estos hallazgos no guardan relación con la edad y aquellos hallazgos precisados en pacientes adultos son similares a lo encontrado en niños.

#### ¿Es posible tratar la inflamación?

Tanto los corticoides inhalados (CI) y en menor intensidad los antileukotrienos han permitido controlar los síntomas (exacerbaciones, síntomas nocturnos, uso de  $B_2$  de rescate y corticoides orales)<sup>(13)</sup>. También se ha encontrado disminución de la inflamación evaluada por marcadores biológicos como recuento sanguíneos de eosinófilos y en estudios de lavado broncoalveolar modificaciones del perfil celular y de citoquinas (IL-5 y IL-4), del mismo modo en biopsias bronquiales disminución de la infiltración eosinofílica de la mucosa y submucosa<sup>(14,15,16)</sup>. También se ha observado disminución del óxido nítrico exhalado (eNO) y mejoría en la función pulmonar.

La curva dosis respuesta a los CI permite en la gran mayoría de los pacientes el control de los síntomas con dosis bajas (<400 ug de beclometasona, budesonida y 250-500 ug/día de fluticasona)<sup>(17)</sup>. Lo mismo ocurre en la función pulmonar y mejoría del broncoespasmo inducido por ejercicio (BIE) de los pacientes con asma persistente leve y moderado. Sin embargo, el control de la HRB es dosis dependiente, aumentando nuevamente al suspender el tratamiento en la gran mayoría de los casos.

Probablemente esto se relacione con el eficiente control de la inflamación, que permite la disminución del infiltrado celular eosinofílico  $Th_2$  de la pared bronquial, necesario para la liberación de mediadores que gatillan la respuesta del BIE. Sin embargo la HRB, que esta condicionada por el calibre de la vía aérea y remodelación requiere de dosis mayores de CI que puede exceder el umbral para los efectos adversos sistémicos. Un estudio reciente que evaluó en niños asmáticos de 7 a 17 años durante un periodo de 3 años los flujos espirados expresados en función de los volúmenes pulmonares y analizando los componentes centrales ( $VEF_1$ ), como de la vía aérea intermedia y periférica (FEF al 60 y 40% de la CPT, respectivamente) no demostró con el uso regular de CI (Budesonida) previene la disminución del calibre de la vía aérea periférica post broncodilatador pese a dosis máximas de salbutamol. Es decir, pese a lograr disminuir los síntomas y proteger el desarrollo funcional normal de la vía aérea central e intermedia, el uso regular de CI en niños asmáticos no necesariamente es capaz de prevenir la remodelación de la vía aérea periférica<sup>(18)</sup>.

#### Tratamiento anti-inflamatorio precoz, ¿puede ser prevenida o tratada la remodelación?

Agertoft<sup>(19)</sup> y colaboradores en un estudio de seguimiento no randomizado de escolares asmáticos determinó que existe un periodo de ventana menor a 2 años desde el inicio de los síntomas en que la incorporación de los CI permite, junto

con la mejoría clínica y disminución del riesgo de exacerbaciones, mejorar la función pulmonar. Por el contrario, los pacientes no tratados con CI tuvieron una disminución del VEF<sub>1</sub> de 1-3% del valor predicho anual. En aquellos pacientes tratados después de 5 años de evolución, el VEF<sub>1</sub> post-B2 fue menor al de aquellos pacientes tratados precozmente con CI; además los pacientes tratados precozmente recibieron una menor dosis acumulada de Budesonida. Este estudio sugiere que la incorporación precoz de los CI en la evolución del asma logra disminuir la pérdida de la función pulmonar secundaria a la remodelación.

Existen estudios en asmáticos tratados con CI a corto plazo demostrando la mejoría clínica, aumento de los índices de flujo, disminución de la HRB, mejoría del perfil celular del LBA y disminución de la inflamación/remodelación en biopsias obtenidas por FBC15. El control de los síntomas se relaciona con disminución de la inflamación. Sin embargo, en un estudio hecho en escolares, tratados con CI, asintomáticos y con espirometría normal, un tercio de ellos tenía eNo elevado<sup>(20)</sup>. El significado de este hallazgo en término de riesgo de remodelación no ha sido aclarado.

Dos estudios de publicación reciente analizaron la posibilidad de modificar la evolución natural de la enfermedad en el preescolar con sibilancias persistentes y alto riesgo de asma definidos por el grupo de Tucson<sup>(21)</sup> y en lactantes menores hijos de madres asmáticas que presentaban su primer episodio de sibilancias antes del primer año de vida<sup>(22)</sup>. En ambos estudios se analizó el efecto de los corticoides en inhalador de dosis medida más aerocámara en la evolución clínica y en parámetros de función pulmonar, oscilometría de impulso (IOS) y medición de la resistencia en la vía aérea, respectivamente. En el primer estudio se utilizó Fluticasona en dosis de 200 ug/día en niños de 2 a 3 años de edad por un periodo de 2 años, extendiendo el análisis de los resultados en un tercer año sin tratamiento; en el segundo estudio se utilizó Budesonida 400 ug/día en forma intermitente por 2 semanas luego del tercer día de síntomas de obstrucción bronquial aguda y por un periodo de seguimiento de 3 años<sup>(23)</sup>. En ambos estudios no se demostró que el tratamiento con CI en forma persistente o intermitente lograra modificar la evolución ya fuese de las sibilancias episódicas a sibilancias, independientes de la carga alérgica y de la comprobación de infecciones virales, o hacia el asma en aquellos preescolares con sibilancias persistentes y alto riesgo de desarrollarlo. Sin embargo, en este último grupo de pacientes, existió mejoría clínica y funcional durante el periodo de tratamiento.

#### **¿Qué sucede en los pacientes tratados con CI a largo plazo?**

En el año 2000, se publicó un estudio de seguimiento en escolares de 5 a 12 años para evaluar el tratamiento prolongado con CI, Budesonida en dispensador de polvo seco, en dosis de 200 ug cada 12 horas usada por 4 a 6 años comparado con Nedocromil 8 mg al día<sup>(23)</sup>. La variable principal evaluada fue la función pulmonar (VEF<sub>1</sub> post-B<sub>2</sub>).

Los pacientes tratados con Budesonida tuvieron menos exacerbaciones y menor necesidad de esteroides sistémicos; sin embargo, no se logró demostrar mejoría en la función pulmonar. Estos resultados, junto a que el índice VEF<sub>1</sub>/CVF no disminuye en forma importante con el tiempo, probablemente sugieran que ya existen cambios estructurales en la vía aérea previo a la incorporación al estudio. En el comentario de los autores se señala que probablemente la ausencia de mejoría en la función pulmonar de estos escolares asmáticos se relaciona a una vía aérea probablemente ya remodelada (promedio 5 años de síntomas antes de la incorporación al estudio).

En marzo del 2003 se publicaron los resultados de un estudio multicéntrico, randomizado y doble ciego destinado a evaluar el inicio temprano (precoz) de tratamiento con Budesonida en dosis diaria de 400 ug o 200 ug (< 11 años) entregada por dispensador de polvo seco por un periodo de 3 años<sup>(24)</sup>. El rango de edad fue de 5 a 66 años, incluyendo pacientes con asma persistente leve – moderado y menos de 2 años de evolución de sus síntomas. La variable principal a evaluar fue la disminución de exacerbaciones graves, analizando la intención de tratar. Se obtuvo una disminución del riesgo de tener una exacerbación severa y usar corticoides sistémicos del 50 y 30%, respectivamente. Como variable secundaria se obtuvo una mejoría del VEF<sub>1</sub> post-B<sub>2</sub>, sin embargo, pese a ser este resultado estadísticamente significativo, fue de discreta significación clínica (< 5%) e interesantemente los adolescentes que participaron en este estudio no aumentaron el VEF<sub>1</sub> post-B<sub>2</sub>. Los estudios que evalúan el impacto del tratamiento a corto plazo con CI en la remodelación<sup>(15)</sup>, tanto por métodos morfométricos directos en biopsias y de manera indirecta con la mejoría de la función pulmonar, sugieren que el control de la inflamación logra atenuar la remodelación básicamente en aquellos pacientes con asma persistente leve a moderado y aumento significativo del VEF<sub>1</sub> post-B<sub>2</sub>.

#### **¿Qué sucede en aquellos pacientes asmáticos sin control sintomático con CI?**

Tanto en adultos como en niños asmáticos con síntomas no controlados con CI, el adicionar broncodilatadores de acción prolongada ó anti-leukotrienos ha logrado este objetivo, mejorando también la función pulmonar. La combinación de CI + B2 de acción prolongada ha demostrado mayor eficiencia que duplicar los CI y en niños han permitido mantener ó disminuir a la mitad la dosis de esteroides<sup>(25)</sup>. Los broncodilatadores de acción prolongada como monoterapia logran controlar los síntomas pero aumentan la HRB, se ha descrito también disminución de la broncoprotección y pérdida del efecto broncodilatador.

Sin embargo, como tratamiento combinado, existen experiencias describiendo mayor efecto que la Fluticasona sola en disminuir el infiltrado de células activadas (CD4 – eosinófilos). También el Salmeterol parece lograr disminuir la angiogénesis, uno de los hallazgos característicos de la

remodelación en la vía aérea<sup>(26)</sup>. Es interesante que los anti-leukotrienos, en modelos experimentales de asma alérgica provocado en ratas, revierten en forma importante la histopatología de la remodelación<sup>(6)</sup>. Estudios in vitro demostraron que los miocitos de pacientes asmáticos en presencia de leukotrienos y factores de crecimiento proliferan, mecanismo que puede ser inhibido por montelukast. En adultos y adolescentes mayores de 15 años la combinación de Fluticasona más Salmeterol logró, a las 12 semanas de tratamiento, mayor flujo espiratorio máximo comparado con la combinación de Fluticasona + montelukast<sup>(13)</sup>. Por lo tanto, es probable que en aquellos pacientes asmáticos sin control de sus síntomas pero con reversibilidad de la obstrucción bronquial (aumento del  $VEF_1 > 10\%$ ) los tratamientos combinados sumando broncodiladores de acción prolongada o anti-leukotrienos disminuyan la inflamación y contribuyan a disminuir la remodelación.

#### ¿Qué pasa en aquellos pacientes severos sin control de los síntomas pese a dosis altas de CI ?

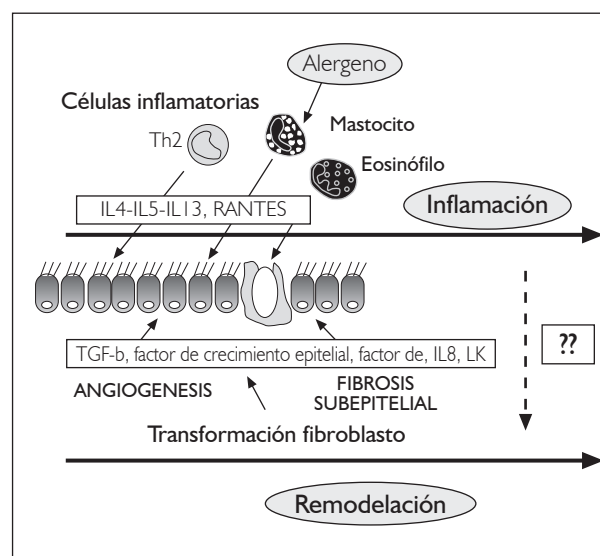
En los pacientes que tienen función pulmonar subnormal y pobre ó ausente reversibilidad post broncodilatador es muy probable que los tratamientos controladores de la inflamación sean poco efectivos en el control de la remodelación. Sin embargo, afortunadamente, estos pacientes con asma severo son infrecuentes en nuestra realidad (< 5%). En un grupo de 35 escolares entre 6 y 17 años sintomáticos pese a tratamientos con dosis altas de CI (algunos de ellos además con broncodiladores de acción prolongada), el estudio de biopsias bronquiales obtenidas por fibrobroncoscopia mostró infiltrados inflamatorios mucosos y submucosos de neutrófilos. Los mismos hallazgos han sido descritos en asmáticos adultos severos no controlados con dosis altas de CI definidos como corticoides resistentes. Probablemente el mecanismo involucrado sea la falta de apoptosis o muerte celular programada sin inflamación<sup>(1)</sup>.

En este grupo de pacientes la angiogenesis e hipertrofia muscular es mayor que la observada en asmáticos leves-moderados, quienes tienen engrosamiento de la lámina reticular como un evento de aparición precoz en la evolución del asma incluso leve. Los cambios más severos de la remodelación tienen una respuesta menor a los tratamientos anti-inflamatorios. La participación de los broncodiladores de acción prolongada y modificadores de los leukotrienos en el control de la remodelación de estos pacientes no está aún claramente definidos.

#### CONCLUSIONES

El tratamiento anti-inflamatorio logra el control sintomático en la mayoría de los pacientes con asma persistente leve y moderado o asmáticos episódicos frecuentes y persistentes, (según la clasificación pediátrica Chilena) especialmente cuando son indicados en fases tempranas de la enfermedad. El control de la inflamación tiene una respuesta dosis-dependiente. Los

Figura 1.- Modelo de inflamación/remodelación propuesto como responsable en el asma no controlada



marcadores biológicos destinados a evaluar la intensidad de la inflamación no son de uso clínico rutinario y los parámetros de función pulmonar tienen baja sensibilidad. La remodelación es un continuo de cambios estructurales en la vía aérea presentes aún en el asma leve de aparición reciente. Algunos factores de riesgo parecen ser: sexo masculino, severidad del asma e intensidad del deterioro de la función pulmonar evaluado a edades pediátricas tempranas (escolar menor).

La remodelación evoluciona en forma paralela a la inflamación por activación de la unidad mesenquimioepitelial. El engrosamiento de la lamina reticular junto con la respuesta inflamatoria eosinofílica más leve responde de mejor manera a los tratamientos controladores del asma. Pese a esto, el control de los síntomas no asegura curar la enfermedad, esto se ejemplifica al reaparecer los síntomas luego de la suspensión del tratamiento en la gran mayoría de los pacientes y no existir clara mejoría de los flujos espirados post broncodilatador, haciendo el ajuste a volúmenes pulmonares ( $FEF_{50\% CPT}$ ). Del mismo modo los intentos de intervención precoz con corticoides inhalados en lactantes y preescolares con alto riesgo de desarrollar asma no han sido eficientes. Cambios inflamatorios más intensos, especialmente infiltrados neutrofilicos e hiperplasia del músculo liso y vascular, se asocian a pacientes severos con mala respuesta al tratamiento aún en dosis alta de CI.

Los mecanismos que conducen a la remodelación y la pérdida de la función pulmonar no están del todo aclarados. Los distintos fenotipos de los niños "asmáticos" se superponen, hasta ahora, no se ha podido definir con certeza los eventos precoces que se asocian a la remodelación de la vía aérea. Es recomendable el uso de tratamientos anti-inflamatorios de inicio precoz, en aquellos pacientes con asma episódico frecuente y asma persistente, intentando prevenir el deterioro de la función pulmonar, pero fundamentalmente para lograr mejoría clínica. Los tratamientos combinados en pacientes

con síntomas más severos están reservados para el especialista; su real utilidad no esta completamente definida en el niño. Por lo tanto, para responder la pregunta si el buen control del asma previene la remodelación, se requiere de mayor información a la disponible en la actualidad.

## REFERENCIAS

1. Jeffery P. Inflammation and remodeling in the adult and child with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2001;32(S21):3-16.
2. Rasmussen F, Taylor R, Flannery E, et al. Risk factors for airway remodeling in asthma manifested by a low post bronchodilator FEV1/vital capacity ratio. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1480-1488.
3. Pederson S. Why does airway inflammation persists? Is it failure to treat early? *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:s182-s185.
4. Federov IA, Wilson SJ, Davies DE, et al. Epithelial stress and structural remodeling in childhood asthma. *Thorax* 2005;60:389-394.
5. Pohunek P, Roche WR, Tarzikova J, et al. Eosinophilic inflammation in the bronchial mucosa of children with bronchial asthma. *Eur Respir J* 2000;11 (Suppl 25):160s.
6. Henderson WR, Tang LO, Chu SJ et al. A role for cysteinyl leukotrienes in airway remodeling in a mouse asthma model. *AJRCCM* 2002;165:108-116.
7. Heinzmann A, Bauer E, Ganter K, et al. Polymorphisms of the TGF-beta I gene are not associated with bronchial asthma in Caucasian children. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:310-314.
8. Vonk JM, Postma DS, Boezen HM, et al. Childhood factors associated with asthma remission after 30 year follow up. *Thorax* 2005;60:5-6.
9. Martinez F. Present and future treatment of asthma in infants and young children. *J. Allergy Clin Immunol* 1999;104:169-174.
10. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, et al. Outcome of Asthma and Wheezing in the First Six Years of Life: Follow-up through Adolescence. *AJRCCM* 2005;XXXXXX
11. Saglani S, Papaioannou G, Khoo L, Ujita M, Jeffery PK, Owens C, Hansell DM, Payne DN, Bush A. Can HRCT be used as a marker of airway remodeling in children with difficult asthma?. *Respir Res* 2006;7:46.
12. Ducharme FM, Hicks GC. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *The Cochrane Library* 2002. [www.cochrane.org](http://www.cochrane.org)
13. Nelson HS; Busse W. Fluticasone propionate/salmeterol combination provides more effective asthma control than low-dose inhaled corticosteroid plus montelukast. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:1088-1095.
14. Hoshimo M, Nakamura Y, Sin JJ, et al. Inhaled corticosteroid reduced lamina reticularis of the basement membrane by modulation on insulin-like growth factor (IGF)-I expression in bronchial asthma. *Clin exp allergy* 1998;28:568-77.
15. Dlieveri D; Chetta A; Del Donno M et al. Effect of short-term treatment with low-dose inhaled fluticasone propionate on airway inflammation and remodeling in mild asthma: a placebo-controlled study. *AJRCCM* 1997;155:1864-1871.
16. Nakamura Y; Hoshino M. Effects of the leukotriene receptor antagonist pranlukast on cellular infiltration in the bronchial mucosa of patients with asthma. *Thorax* 1998;53:835-841.
17. Barnes P, Pedersen S, Busse WW. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. *New Developments. AJRCCM* 1998;157:S1-S53.
18. Merkus P, van Pelt W, van Houwelingen JC, et al. Inhaled corticosteroids and growth of airway function in asthmatic children. *Eur Respir J* 2004;23:861-868.
19. Agertoft L, Pedersen S. Effects of long term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. *Respir Med* 1994;88:373-381.
20. Buchvald F; Bisgaard H. Comparison of add-on of leukotriene receptor antagonist vs long-acting Beta 2-antagonist on FeNO in asthmatic children on regular inhaled budesonide. *European Respiratory Journal* 2002;20(Suppl):431s.
21. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006; 354:1985-1997.
22. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. *N Engl J Med* 2006;354:1998-2005.
23. Pedersen S, et al. The childhood asthma management program research group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N. Engl J Med* 2000;343-:1054-63.
24. Pauwels R, Pedersen S, Busse W, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomized, double-blind trial. *Lancet* 2003;361:1071-76.
25. Van der Berg NJ, Ossip MS, Hederos CA, et al. Salmeterol/fluticasone propionate (50/100ugr) in combination in Diskus inhaler (Seretide) is effective and safe in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2000;30:97-105.
26. Orsida B, Ward C, Li X, et al. Effect of a long-acting B2-agonist over three months on airway wall vascular remodeling in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:117-121.