

<b>RESPIRAR</b> El Portal sobre el Asma en Niños y Adolescentes		PDF elaborado para la web el 27 de Noviembre de 2005 Consulte <a href="http://www.respirar.org">www.respirar.org</a> para posibles actualizaciones
área en español para profesionales sanitarios		

## Historia Natural del Asma

**Dr Carlos A. Díaz Vázquez**  
Pediatra.  
Servicio Asturiano de Salud (SESPA)  
Area sanitaria 7 Mieres-Asturias

## 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 persona real que desarrolla esa enfermedad. Desgraciadamente, en medicina, la practica totalidad de los procesos admiten bifurcaciones y alternativas evolutivas, generándose un autentico 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 momento<sup>19</sup>.

### *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 esta la única vía de conocer el 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 aun 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 los largo de los años, con puntos de supervisión periódicos, lo que confiere a sus hallazgos una razonable verosimilitud. La **Tabla 2** muestra los estudios de cohorte más relevantes<sup>19</sup>.

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 2**<sup>19</sup>. Algunos resultados obtenidos resultan contradictorios, otros solo 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 estos un tercio cumplirá criterios de asma y de estos, dos tercios tendrá 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*)<sup>8</sup>. **Tabla 3.** 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*<sup>10</sup>. Este estudio ya ha publicado resultados con la 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 atopía 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 atopía y de la severidad del asma, a la hora de establecer un pronóstico individualizado.

Otros estudios de cohortes, como el *German Multicenter Allergy Study* (MAS)<sup>11-12</sup>, han permitido correlacionar íntimamente atopía y asma, profundizado en el papel de la sensibilización precoz, no solo a neumoalergenos, sino también a alimentos. El MAS ha observado como 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 neumoalergenos, asma y rinitis que los niños no sensibilizados a alimentos (marcha atópica)<sup>20-21</sup>.

De este modo podemos concluir que los niños menores de 6 años que presentan un asma moderado o grave, y/o antecedentes personales de atopía (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<sup>5,22</sup>.

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 estos a los 6 años. No se asocian con historia familiar de asma ni sensibilización alérgica<sup>23</sup> 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 dinámica<sup>7-24</sup>. 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<sup>25</sup>. Se ha planteado que estos niños, en la adultez, podrían una enfermedad pulmonar obstructiva crónica si se hacen fumadores<sup>26</sup>.

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<sup>7,27-28</sup>.

Otros factores de riesgo implicados en este fenotipo incluyen la prematuridad, tener hermanos mayores y el contacto con otros niños en guarderías<sup>29-30</sup>.

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 atopia. Estos niños parte de una función pulmonar ligeramente disminuida y que persiste en dicha situación a lo largo del tiempo<sup>22-25</sup>. Este fenotipo es el menos frecuente de los tres.

### **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 tempranas<sup>31-32</sup>.

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

La Cohorte inglesa de adolescentes<sup>33</sup> incluye, además de la atopia, 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 activo<sup>33-35</sup>. Es conocido el pico en la incidencia de rinoconjuntivitis alérgica, especialmente polínica que ese produce en los años adolescentes, 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 estos modificaran en algo la historia natural de la enfermedad<sup>36</sup>. Por otro lado, conocer mejor la evolución 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 aun 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 esta sigue creciendo, parecemos estar, en este sentido, ante una situación de un paso hacia delante y otro hacia atrás<sup>37-39</sup>.

En todo caso nuestros niños, y sus familias, necesitan respuestas ya. De los clínicos depende ofrecerlas y que estas 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. 2002
- 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: 315-35.
- 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: 1225-32.
- 5.- Taussig L, Wright A , Holberg J, Halonen M, Morgan w, Martinez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:661-75.
- 6.-Dodge R, Martinez 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.-Martinez 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: 133-8.
- 8.-Castro-Rodríguez JA, Holberg JC, Wright AL , Martinez 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: 189-94.
- 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: 422-3
- 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):265-72.
- 12.- Hattevig G y cols. 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;4:182-86.
- 13.-Díaz Vázquez C, Alonso Bernardo LM, García Muñoz T. Programa del Niño Asmático. Oviedo: Ministerios de Sanidad y Consumo. Instituto Nacional de la Salud. Gerencia de Atención Primaria de Oviedo; 1995.
- 14.-Carvajal I, García A, García M, Diaz 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 Gomez de Terreros I, Garcia F, Gomez de Terreros M eds. Atención integral a la infancia con patología crónica. Granada, ed Alhulía 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, Diaz C, Monton JL eds. Asma en el Niño y Adolescente. Madrid, Ed 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, Diaz C, Monton JL eds. Asma en el Niño y Adolescente. Madrid, Ed 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: 709-14.
- 21.-Wahn U. What drives the allergic march? *Allergy* 2000; 55: 591-9.
- 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; 30:1473-84.
- 24.-Martínez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. *Pediatrics* 2002; 109: 362-7.
- 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: 946-52.
- 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: 204–12.
- 28.-von Mutius E. Progression of allergy and asthma through childhood to adolescence. *Thorax* 1996; 51(1): 3S-6S
- 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: 538-43.
- 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: 888-94.
- 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; 309:90-3.
- 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: 1195-9
- 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: 1054-63.

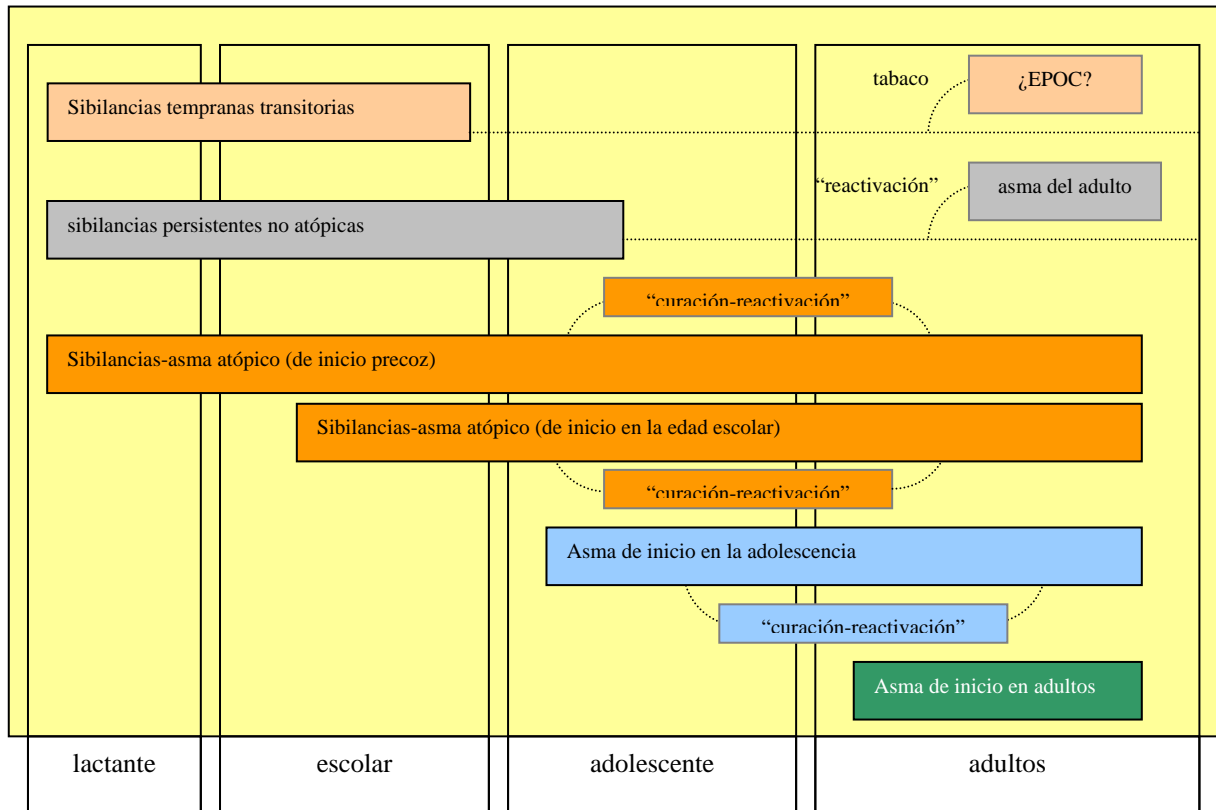
37.-Lemanske R. The Childhood Origins of Asthma (COAST) study. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13 (Suppl. 15): 38–43

38.- Hoffjan S, Ostrovnaja 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):511-8.

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):1071-8.

**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.



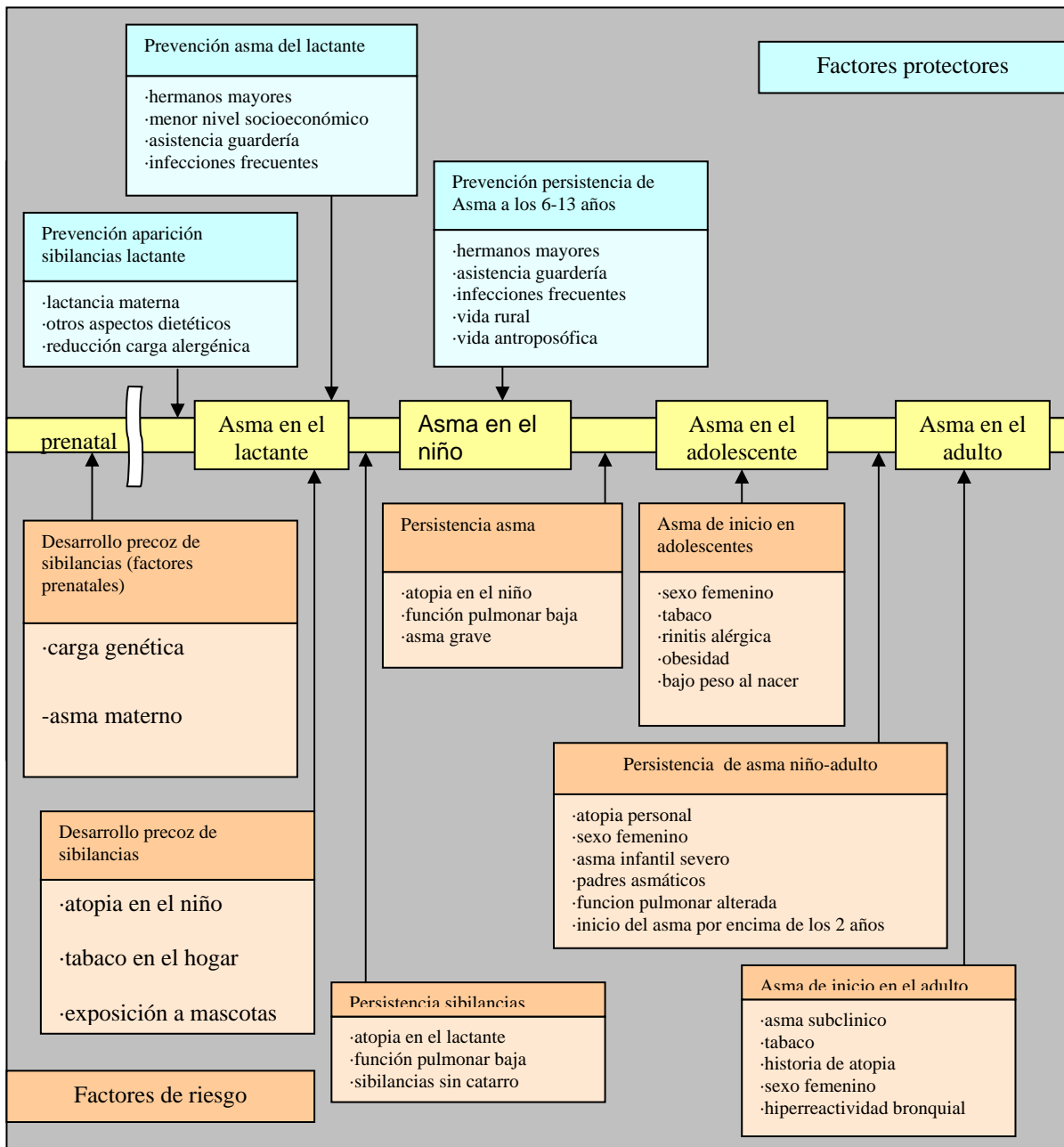
**Tabla 1.-Principales características de los estudios de cohortes de interés en la Historia Natural del Asma** (tomado de 19)

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 tenia la población en cada uno de los puntos de corte del estudio

**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)



**Tabla 2.**-Índice Predictivo de Asma modificado (Guilbert et al, 2004)

<b>Criterios mayores</b>	<b>Criterios menores</b>
Historia de asma en alguno de los padres	Sibilancias no relacionadas con resfriados
Dermatitis atópica diagnosticada por un médico	Eosinófilos en sangre $\geq 4\%$
Sensibilización alérgica a al menos un aeroalergeno	Sensibilización alérgica a proteínas de leche, huevo o frutos secos.
<p>Si un niño menor de 3 años ha presentado 4 o más episodios de sibilantes, y cumple un criterio mayor o dos criterios menores, tendrá una alta probabilidad de padecer un asma persistente atópico. Esta tabla debe manejarse con cuidado pues la población estudiada puede no tener el mismo perfil de la población española</p>	