

# Factores de desarrollo del asma en el adolescente y adulto joven

ANDREA TRISÁN ALONSO.

## RESUMEN

En el desarrollo del asma como enfermedad influyen múltiples factores. Se nace con una susceptibilidad genética a padecerla y, después, en cualquier momento interactúan una serie de factores propios del huésped, ambientales y desencadenantes, que condicionan el comienzo de la enfermedad, que puede ocurrir en las diferentes etapas de la vida.

El conocimiento actual de la historia natural del asma proviene mayoritariamente de estudios de cohortes realizados en la infancia y en edad adulta, pero los factores implicados en el desarrollo de la enfermedad durante la adolescencia están menos definidos. Esta revisión resume los principales estudios que examinan los posibles factores de riesgo de desarrollo del asma durante esa y posterior etapas, entre los 10 y los 40 años.

**Palabras Clave:** asma, adolescencia, desarrollo, factor de riesgo.

**Andrea Trisán Alonso**  
Servicio de Neumología.  
Hospital Universitario  
Puerta de Hierro Majadahonda.  
Calle Manuel de Falla 1.  
28222. Majadahonda, Madrid.  
[andrea\\_trisan@yahoo.es](mailto:andrea_trisan@yahoo.es)

## Introducción

El asma es un síndrome que incluye diversos fenotipos clínicos que comparten manifestaciones clínicas similares, pero de causas probablemente diferentes<sup>(1)</sup>.

Es una enfermedad crónica cuyo curso se extiende a todas las etapas de la vida; de hecho es una de las enfermedades respiratorias crónicas más frecuentes en la edad adulta y la más frecuente en la infancia.

El asma se desarrolla en un individuo previamente susceptible (enfermedad poligénica) sobre el que interactúan una serie de factores como pueden ser propios del huésped, factores ambientales y factores desencadenantes, los cuales acontecen en cualquier momento del desarrollo, haciendo que la enfermedad debute en las diferentes etapas de la vida.

El concepto de historia natural (Figura 1) hace referencia al comportamiento de la enfermedad a lo largo de la vida de un determinado paciente. En la mayor parte de los casos el asma comienza en los primeros años de la vida. Así casi la tercera parte de los niños menores de 3 años presenta en alguna ocasión sibilancias (generalmente durante una infección viral), y muchos de ellos tendrán al menos una recurrencia. Pero no todos

los niños con síntomas de asma los mantienen en la edad adulta. Pero existe una proporción de pacientes que desarrollan asma en la infancia y tienen síntomas a lo largo de toda su vida. Por otro lado, en algunos pacientes los síntomas desaparecen durante la edad escolar y adolescencia. No se conoce bien si la remisión clínica de los síntomas conlleva la desaparición de la patología subyacente. De hecho, la hiperreactividad y la inflamación de las vías respiratorias pueden permanecer a pesar de la ausencia de síntomas<sup>(2-4)</sup>.

Existe otra proporción de pacientes que desarrollan asma en la edad adulta, especialmente mujeres y, sin embargo, no parece que hayan tenido síntomas de asma en la infancia o no lo recuerdan, sin poder asegurar entonces si se trata de una recaída o de un verdadero debut de la enfermedad.

Tanto la recaída como la aparición en el adulto de síntomas de asma se ha asociado con la sensibilización a diferentes alérgenos además de la hiperreactividad de las vías respiratorias. Así pues, los síntomas de asma que comienzan en adultos pueden haberse originado en la infancia. De forma incorrecta, la persistencia, recaída y el debut de los síntomas en la edad adulta se han relacionado con el tabaquismo activo<sup>(5-7)</sup>.

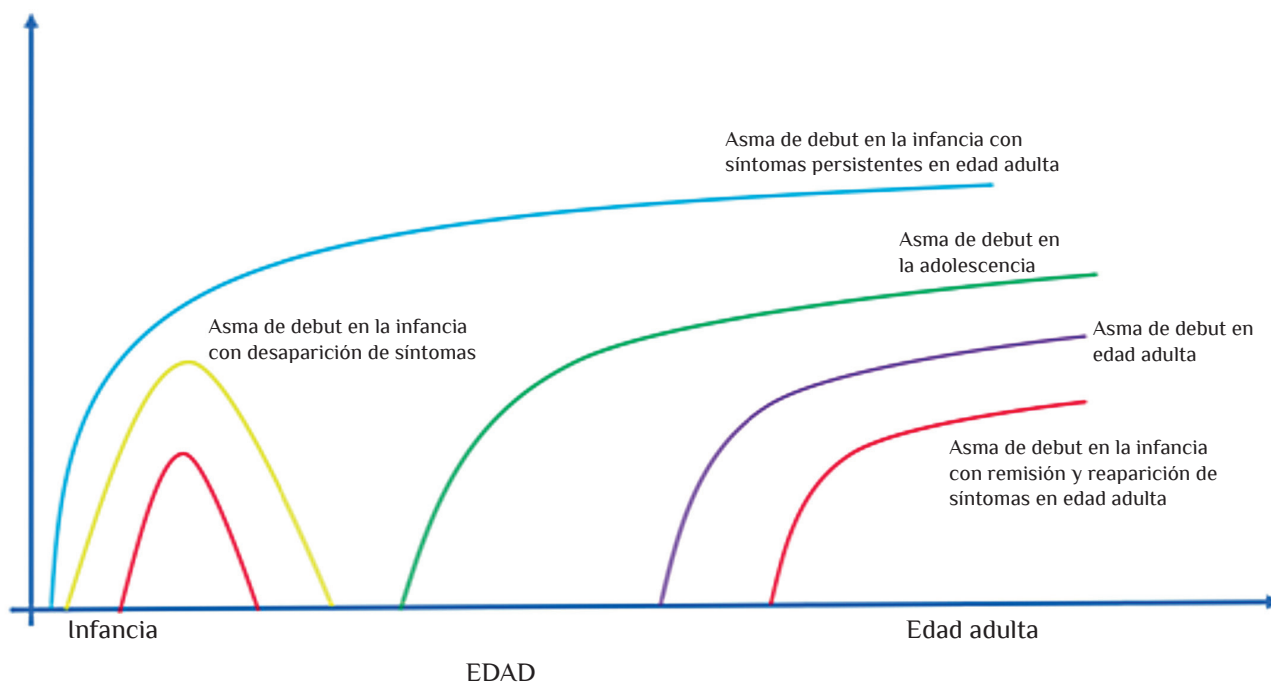


Figura 1. Historia natural del asma. Adaptado de referencia 10.

El conocimiento actual sobre la historia natural del asma proviene mayoritariamente de estudios longitudinales de cohortes y de base poblacional realizados en la infancia<sup>(8-9)</sup> y en edad adulta; en cambio, lo que ocurre en la adolescencia está menos estudiado. Fuchs y cols.<sup>(10)</sup>, en un artículo reciente revisan los factores que influyen en la transición del asma de la infancia a la edad adulta, concluyendo que los datos existentes acerca de la remisión y recidiva de la enfermedad asmática son escasos, especialmente durante la adolescencia, donde existe lo que llaman “una caja negra” que todavía está por aclarar.

En la presente revisión se resumen algunos de los estudios más relevantes que abordan los posibles factores de riesgo de desarrollo del asma entre los 10 y los 40 años. La revisión se estructura en dos partes: una primera donde se resumen algunos estudios generales que analizan múltiples factores de riesgo, y una segunda, donde se exponen datos de estudios de factores de riesgo individuales.

Cabe señalar que la mayor parte de estudios revisados son estudios de cohortes y longitudinales, sin poder establecer una relación robusta de causalidad, por lo que el grado de prueba es bajo (B-C), y por tanto, los datos deben interpretarse con cautela.

## Estudios de factores de riesgo generales

El FENASMA<sup>(11)</sup>, fue un estudio de casos/controles transversal multicéntrico español realizado en el año 2009, que incluyó pacientes entre los 12 y 40 años de edad. Se consideraron casos aquellos pacientes diagnosticados de asma mediante pruebas objetivas en los últimos 12 meses, y controles a aquellos individuos sin historia de asma en la infancia ni al inicio del estudio, y que no tenían relación familiar con los casos. En total se recogieron datos de 918 pacientes (247 casos y 671 controles). Entre los dos grupos no se encontró diferencia estadísticamente significativa en cuanto al índice masa corporal (IMC) ni historia de tabaquismo, pero sí diferencia en la exposición a irritantes (determinadas profesiones de riesgo). El 40% de los casos tenía antecedentes familiares de asma ( $p < 0,001$ ). También se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la existencia de dermatitis atópica, rinitis, intolerancia a antiinflamatorios no esteroideos (AINE) e hipersensibilidad a varios alérgenos (especialmente ácaros), que era mayor entre los diagnosticados de asma. En un subanálisis posterior se demostró que los pacientes con rinitis no infecciosa tenían 3,4 veces más riesgo de desarrollar asma, los que tenían into-

lerancia a AINE 3,3 veces más riesgo y los que tenían hipersensibilidad a alérgenos 4 veces más riesgo. Los autores concluyeron que los factores de riesgo para el desarrollo de asma en la edad adulta son la hipersensibilidad a alérgenos, la rinitis, los antecedentes familiares de asma, la profesión de riesgo/exposición a irritantes y la intolerancia a AINE, mientras que la edad y el nivel de estudios son factores protectores.

Lawson y col<sup>(12)</sup> llevaron a cabo un seguimiento de pacientes entre 12-18 años durante 12 años con una “n” de 956 sujetos. Encontraron un diagnóstico de asma más frecuente en mujeres ( $p 0,005$ ) y en pacientes sometidos a exposición pasiva al humo del tabaco ( $p 0,007$ ), sin encontrar diferencia en cuanto al IMC o historia personal de tabaquismo. Como principal limitación del estudio cabe señalar que el diagnóstico de asma se estableció mediante un cuestionario y no con pruebas objetivas, ni diagnóstico médico.

Por último, el estudio de Ulrik y col<sup>(13)</sup> se realizó sobre una cohorte prospectiva que incluyó a sujetos de entre 7 y 17 años al inicio del reclutamiento, que fueron seguidos durante un periodo de 6 años. El diagnóstico de asma se realizó mediante cuestionario, pero posteriormente se confirmó con pruebas de función respiratoria. De 408 pacientes, encontraron un mayor riesgo de desarrollo de asma entre aquellos que tenían hipersensibilidad a ácaros, historia de sibilancias en la infancia, test de hiperrespuesta bronquial (HRB) positivo, historia previa de rinitis y eccema. Este mismo grupo de autores, posteriormente amplió el seguimiento durante 6 años más<sup>(14)</sup>, encontrando los mismos resultados, y mediante un análisis de regresión logística multivariable encontraron 3,6 veces más riesgo de desarrollo de asma en aquellos que habían presentado sibilancias en la infancia, 3,2 veces más riesgo en los que tenían dermatitis atópica, 2,9 veces más riesgo en los que tenían hipersensibilidad a ácaros y 4,9 veces más riesgo en los que presentaban HRB al inicio del estudio.

## Estudios de factores de riesgo individuales

### Sensibilidad a alérgenos

La alergia puede influir en el asma de dos formas: como desencadenante de crisis y como causante de inflamación crónica.

La atopia es considerada el principal factor de riesgo para desarrollar asma, independientemente de la edad, aunque no todos los asmáticos son atópicos.

La sensibilización alérgica y la posterior exposición al alérgeno se ha supuesto como el principal factor de riesgo para asma, estimándose que incrementa el riesgo de padecer asma entre 10 y 20 veces<sup>(15)</sup>, siendo especialmente relevante la sensibilización a los ácaros del polvo doméstico, *Alternaria sp*, cucarachas y mascotas<sup>(16)</sup>.

En cuanto al aumento del riesgo de desarrollo de asma en la adolescencia, Zicari y col<sup>(17)</sup> realizaron un seguimiento a 174 niños que tenían diagnosticada hipersensibilidad a alimentos y/o neuroalérgenos (pólenes y ácaros) con menos de 3 años, siendo reevaluados entre los 7-14 años, observando que a mayor número de sensibilizaciones aumentaba el diagnóstico de asma.

Por otra parte, una cohorte americana<sup>(18)</sup> de 3.535 niños entre 9-16 años, sin diagnóstico de asma al inicio del estudio y que fueron seguidos durante 5 años, puso de manifiesto 265 nuevos diagnósticos (163 sin historia previa de sibilancias y 102 con historia previa de sibilancias). En un subanálisis de los 163 nuevos diagnósticos en niños sin historia previa de sibilancias, los autores encontraron que la presencia de mascotas (especialmente perros), humidificadores en el hogar y el tener más de 4 plantas en el domicilio, se asociaban a un mayor riesgo de desarrollar asma.

## Rinitis

La rinitis y el asma son dos enfermedades muy comunes y que frecuentemente coexisten. La mayoría de los pacientes con asma tienen rinitis: hasta en un 75% de pacientes con asma alérgica y un 80% de asma no alérgica<sup>(19)</sup>. Por otro lado, la prevalencia de asma en los pacientes con rinitis varía entre 15-40%<sup>(20-21)</sup>, estando la intensidad de la rinitis directamente relacionada con la gravedad del asma. El asma se ha asociado tanto a la rinitis alérgica como a la no alérgica, lo cual indica que la interrelación entre ambas enfermedades ocurre independientemente de la presencia o no de atopia. Varios estudios han demostrado que la rinitis alérgica es un factor de riesgo para desarrollar asma a cualquier edad, sin ser diferente durante la adolescencia.

En el Estudio Europeo de Salud (ECRHS)<sup>(22)</sup>, 6.461 pacientes entre 20 y 44 años, sin asma al inicio del reclutamiento, fueron seguidos durante casi 9 años y divididos en 4 grupos: controles sin atopia ni rinitis (3.163 pacientes), atopia sin rinitis (704 pacientes), rinitis no alérgica (1.377 pacientes) y rinitis alérgica (1.217 pacientes). En conjunto, se evidenció una incidencia acumulada de asma del 2,2% (140 eventos), siendo muy diferente en los 4 grupos: RR 1,63 en atópicos, 2,71 en

rinitis no alérgica y RR 3,53 en rinitis alérgica. Lo cual indica que la rinitis, y especialmente la rinitis alérgica predispone al desarrollo del asma.

## Obesidad

Se sabe que la obesidad aumenta la prevalencia e incidencia de asma, llevando a un peor control de la enfermedad.

Un metanálisis llevado a cabo por Beuther y Sutherland<sup>(23)</sup> en el año 2006 que recogió datos de 7 estudios epidemiológicos prospectivos (con un tamaño muestral total de 333.102 pacientes), señaló que los pacientes con sobrepeso (IMC 25-29) y obesos (IMC > 30), en comparación con pacientes con peso normal, tenían 1,51 veces mayor riesgo de desarrollar asma, sin encontrar diferencias apreciables entre sexos (146 varones, 168 mujeres). Y, además, demostraron que existía un efecto dosis-respuesta: a mayor IMC mayor riesgo de desarrollar asma.

En adolescentes, una revisión de Ross y Hart<sup>(24)</sup>, muestra resultados controvertidos. Entre los 7 estudios incluidos en el metanálisis, encuentran valores muy diferentes de OR, que oscilan entre 1,5 y 3,44, aunque siempre a favor de la asociación entre las dos enfermedades, y con mayor riesgo en el sexo femenino.

## Tabaquismo

Está demostrado que el tabaquismo es un factor de riesgo para desarrollar asma<sup>(25-26)</sup>, tanto en adolescentes como adultos. Es más, adultos no fumadores sin historia previa de asma expuestos a tabaquismo pasivo tienen mayor riesgo de desarrollar asma.

Gilliland y col<sup>(25)</sup> en una cohorte prospectiva de 2.609 niños de entre 8 y 15 años sin historia previa de asma ni sibilancias, identificaron que los fumadores de  $\geq 300$  cigarrillos al año presentaban un RR 3,9 veces mayor para desarrollar asma en comparación con los no fumadores, siendo el riesgo aún mayor en no alérgicos y en aquellos que habían estado expuestos al humo del tabaco durante la gestación (RR 8,8).

## Infecciones

Las infecciones respiratorias causadas por virus (especialmente el virus respiratorio sincitial –VRS–), *Chlamydia* y *Mycoplasma* parecen estar implicadas en la patogenia del asma.

El VRS es la causa más frecuente de infecciones del tracto respiratorio inferior en la infancia, especialmente durante los 6 primeros meses de vida. Los episodios tempranos de sibilancias por VRS se han asociado en varios estudios a mayor riesgo de desarrollar sibilancias a la edad de 13 años<sup>(27-28)</sup>.

Las infecciones por rinovirus son la segunda causa más frecuente de sibilancias en la infancia, y también se han asociado a un mayor riesgo de desarrollo de asma durante la infancia y adolescencia<sup>(29)</sup>.

En cuanto a otras infecciones propias de la infancia, el Estudio de Salud Longitudinal de Tasmania (TAHS)<sup>(30)</sup>, recoge datos de forma prospectiva de 8.583 niños que habían padecido infecciones de varios tipos: paperas, sarampión, varicela, rubeola, difteria y tosferina, sin encontrar asociación entre estas infecciones y el riesgo de desarrollar asma a las edades de 7, 13, 32 y 44 años.

## Conclusiones

El conocimiento actual sobre los factores de riesgo de desarrollo de asma proviene mayoritariamente de estudios de cohortes realizados en la infancia y en edad adulta, pero los implicados en el desarrollo de la enfermedad durante la adolescencia están menos definidos.

En la adolescencia, la presencia de rinitis y la exposición al tabaquismo parece que condicionan la aparición de asma. La sensibilidad a determinados alérgenos, la obesidad y otras circunstancias también han sido investigadas como posibles factores de desarrollo del asma entre los 10 y los 40 años, pero los resultados de los estudios realizados hasta el momento no son concluyentes.

## BIBLIOGRAFÍA

- GEMA 4.3. Guía Española para el Manejo del Asma. Disponible en [www.gemasma.com](http://www.gemasma.com)
- 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: 1195-99.
- Jenkins MA, Hopper JL, Bowes G, Carlin JB. Factors in childhood as predictors of asthma in adult life. *BMJ* 1994; 309: 90-93.
- van den Toorn LM, Overbeek SE, de Jongste JC, Leman K, Hoogsteden HC, Prins JB. Airway inflammation is present during clinical remission of atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2107-13.
- Stern DA, Morgan WJ, Halonen M, Wright AL. Wheezing and bronchial hyper-responsiveness in early childhood as predictors of newly diagnosed asthma in early adulthood: a longitudinal birth-cohort study. *Lancet* 2008; 372: 1058-64.
- Genuneit J, Weinmayr G, Radon K, et al. Smoking and the incidence of asthma during adolescence: results of a large cohort study in Germany. *Thorax* 2006; 61: 572-78.
- Harmsen L, Ulrik CS, Porsbjerg C, Thomsen SF, Holst C, Backer V. Airway hyperresponsiveness and development of lung function in adolescence and adulthood. *Respir Med* 2014; 108: 752-57.
- Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A. The Melbourne Asthma Study: 1964-1999. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 189-194.
- Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martínez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *JACI* 2003; 111: 661-75.
- Fuchs O, Bahmer T, Rabe KF, von Mutius E. Asthma transition from childhood into adulthood. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 224-234.
- Pelta Fdez R, de Miguel Díez J, Álvarez-Perea A, Magán Tapia P, Jiménez García R y Sanz de Burgoa Gómez-Piñán V. Factores de riesgo de asma de inicio entre los 12 y 40 años. Resultados del estudio FENASMA. *Arch Bronconeumol* 2011; 47: 433-440.
- Lawson JA, Janssen I, Bruner MW, Hossain A and Pickett W. Asthma incidence and risk factors in a national longitudinal sample of adolescent Canadians: a prospective cohort study. *BMC Pulmonary Medicine* 2014; 14: 51-59.
- Ulrik CS, Backer V, Hesse B and Dirksen A. Risk factors for development of asthma in children and adolescents: findings from a longitudinal population study. *Respiratory Medicine* 1996; 90: 623-30.
- Porsbjerg C, von Linstow ML, Ulrik CS, Nepper-Christensen S and Backer V. Risk factors for onset of asthma. A 12-year prospective follow-up study. *Chest* 2006; 129: 309-316.
- Peat JK, Li J. Reversing the trend: reducing the prevalence of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 1-10.
- Custovic A, Smith A, Woodcock A. Indoor allergens are a primary cause of asthma. *Eur Respir Rev* 1998; 53: 268-272.
- Zicari AM, Indinnimeo L, de Castro G, Zappala D, Tancredi G, Bonci E, Celani C and Duse M. Food allergy and the development of asthma symptoms. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012; 25: 731-740.
- McConnell R, Berhane K, Gilliland F, Islam T, Gauderman WJ, London SJ et al. Indoor risk factors for asthma in a prospective study of adolescents. *Epidemiology* 2002; 13: 288-295.
- Guerra S, Sherril DL, Martínez FD and Barbee RA. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 419-25.

20. Bachert C, Vignola AM, Gevaert P, Leynaert B, van Cauwenberge P, Bousquet J. Allergic rhinitis, rhinosinusitis, and asthma: one airway disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24: 19-43.
21. Leynaert B, Neukirch F, Demoly P, Bousquet J. Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106 (5 Suppl): S201-5.
22. Shaaban R, Zureik M, Soussan D, Neukirch C, Heinrich J, Sunyer J et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet* 2008; 372: 1049-57.
23. Beuther DA and Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma. A meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 661-6.
24. Ross KR and Hart MA. Assessing the relationship between obesity and asthma in adolescent patients: a review. *Adolescent Health, Medicine and Therapeutics* 2013; 4: 39-49.
25. Gilliland FD, Islam T, Berhane K, Gauderman WJ, McConell R, Avol E and Peters JM. Regular smoking and asthma incidence in adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1094-1100.
26. Polosa R. An overview of chronic severe asthma. *Intern Med J* 2008; 38: 190-8.
27. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999; 354: 541-5.
28. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 137-141.
29. Heymann PW, Carper HT, Murphy DD et al. Viral infections in relation to age, atopy and season of admission among children hospitalized for wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 239-247.
30. Burgess JA, Abramson MJ, Gurrin LC, Byrnes GB, Matheson MC, May CL et al. Childhood infections and the risk of asthma. A longitudinal study over 37 years. *Chest* 2012; 142: 647-654.