

# Factores de riesgo para asma infantil

José A. Castro-Rodríguez

Departamento Medicina Respiratoria Infantil  
Universidad de Santiago de Chile

## Resumen

Diversos estudios epidemiológicos han revelado el comportamiento y la evolución de las sibilancias en la edad pediátrica. Se acepta que el asma infantil es una enfermedad inflamatoria heterogénea con diferentes fenotipos cuya característica final es la presencia de episodios recurrentes de obstrucción bronquial. EL reconocimiento precoz de esta condición y la introducción de esteroides inhalados puede cambiar su historia natural. Es importante aceptar que existen factores de riesgo para el desarrollo de asma alérgica en la infancia cuya presencia debe alertar a todo médico y discutirse con la familia la necesidad de una terapia específica en ellos.

**Palabras Claves:** Asma, fenotipos, infancia, factores de riesgo

## INTRODUCCIÓN

La mayoría de estudios epidemiológicos longitudinales sugieren que el asma infantil es una enfermedad inflamatoria heterogénea con diferentes fenotipos y expresión clínica que depende de la edad, sexo, antecedentes genéticos y exposición ambiental pero que siguen una vía común caracterizada por cuadros recurrentes de obstrucción de la vía aérea (1). Para mejorar el pronóstico del asma, es importante comenzar con el tratamiento de manera precoz. Se sabe que la inflamación de la vía aérea está presente en los escolares con asma (2) e incluso en lactantes con sibilancias persistentes (3), pero no sólo hay evidencia de inflamación sino que existen reportes de la presencia de remodelación en la vía aérea en los niños asmáticos (4) y lo más asombroso es que el grosor de la membrana basal de la vía aérea de los niños asmáticos no bien controlados no es diferente del grosor de la membrana basal de los adultos con asma severa y no está relacionada con la duración de la enfermedad (5). Por otra parte, se postula que la intervención y tratamiento precoz podría prevenir este daño irreversible de la vía aérea (6-8). Por lo tanto, es importante distinguir precozmente a aquellos niños pequeños con sibilancias que van a desarrollar asma en el futuro.

Un reciente estudio de cohorte realizado en el área Sur de Santiago (9) señaló que 43% de los niños menores de un año de vida tuvieron sibilancias recurrentes (definida como 3 ó más episodios). El problema surge que en los primeros 5 a 6 años de vida existen varios fenotipos de niños con problemas de sibilancias recurrentes o asma. Hace casi una década se determinó claramente al menos tres fenotipos

diferentes de asma en los niños pequeños(10). Un cuarto fenotipo de aparición tardía de asma se ha descrito recientemente y está relacionado probablemente con obesidad en niñas con pubertad precoz(11-12), pero que no vamos desarrollar en esta revisión.

## FENOTIPOS DE ASMA

El primer fenotipo lo constituyen los *sibilantes transitorios*, que son alrededor del 20% de los niños en la cohorte de Tucson(10) y del 29% en la cohorte del área norte de Santiago (13). Estos niños se caracterizan porque sus cuadros obstructivos o sibilancias se resuelven en la inmensa mayoría de los casos a la edad de 3 años y generalmente estos niños no tienen antecedentes familiares de asma ni a sensibilización alérgica (poseen un test cutáneo negativo y valores séricos de IgE total dentro del rango normal). El principal factor de riesgo para éste fenotipo sería el nacer con una menor función pulmonar(10). Recientemente se ha demostrado que la función pulmonar permanece baja en estos niños a los 6 años de vida, mejora un poco a los 11 años pero a los 18 años sigue significativamente más baja que los sujetos controles sanos(14). Otra característica de éste fenotipo es que no presentan hiperreactividad bronquial (HRB) a metacolina, ni variabilidad bronquial en la flujometría (PEF) medida a la edad de los 11 años(15,16). Por todo lo expuesto, se puede inferir que la particularidad de este fenotipo sería una alteración en la mecánica pulmonar, por ejemplo una reducción en la resistencia de la vía aérea o incremento en la compliance dinámica y no un incremento en la labilidad en la vía aérea (17). Recientemente, en un estudio longitudinal se midió la resistencia de la vía aérea usando el Sistema de MicroRint® y se confirmó que estos niños con sibilancias transitorias tienen menor resistencia que los sibilantes persistentes (18). Otros factores de riesgo asociados a los sibilantes transitorios son la prematuridad (19), la exposición

Correspondencia: José A. Castro-Rodríguez, MD, PhD. Profesor Asociado, Jefe de Investigación. Departamento de Medicina Respiratoria Infantil Universidad de Santiago de Chile. E-mail: jacastro17@hotmail.com

a hermanos y a otros niños en las salas cunas o jardines infantiles<sup>(20)</sup>, el tabaquismo materno durante el embarazo y la exposición al tabaco durante los primeros años de vida<sup>(21)</sup>.

El segundo fenotipo de niños sibilantes lo constituyen los *sibilantes ó asmáticos no atópicos*. Del total de niños que continúan sibilando después de los 3 años de edad, el 40% lo constituyen este segundo fenotipo, que a diferencia de los sibilantes transitorios, nacen con una función pulmonar que es igual a los controles y que se mantiene estadísticamente normal hasta los 18 años de vida<sup>(14)</sup> pero con HRB a meta-colina. Estos niños usualmente tienen cuadros de obstrucción bronquial secundarios a infecciones virales (particularmente por virus respiratorio sincicial [VRS]) durante el primer año de vida. Stein y colaboradores<sup>(22)</sup>, demostraron que los niños que tuvieron infección por VRS en los primeros 3 años de vida tuvieron significativamente más riesgo de presentar sibilancias hasta los 11 años que los controles (independiente de la atopía), pero después de esa edad el hecho de haber tenido una infección por VRS en los primeros años de vida no les confirió más riesgo de presentar sibilancias. Estos niños con historia de VRS tuvieron una menor función pulmonar y una mayor respuesta a los broncodilatadores a los 11 años de vida comparada con sus controles. Lo que sugiere que los niños de este fenotipo no atópico hacen obstrucción bronquial como resultado de una alteración en el control del tono de la vía aérea. Es interesante precisar que el fenotipo de asmáticos no atópicos presentan un cuadro clínico que tienden a ser menos severo, menos persistente y menos prevalente que el tercer fenotipo (los asmáticos atópicos); esto es cierto sobretodo en los países desarrollados. Sin embargo, evidencias sugieren que en países en vías de desarrollo el fenotipo de los asmáticos no atópicos es más prevalente que los atópicos. Por ejemplo, un estudio en Perú demostró que el asma en los escolares no estuvo asociada a la sensibilización alérgica ni a otros marcadores atópicos<sup>(23)</sup>. Hoy en día, son cada vez más los estudios que demuestran que, aún en países desarrollados, al menos el 40% de los escolares asmáticos no son atópicos<sup>(24, 25)</sup>.

El tercer fenotipo son los *asmáticos atópicos* clásicos. Sabemos que casi cerca del 80% de los asmáticos persistentes inician su enfermedad muy temprano, generalmente antes de los 6 años<sup>(26)</sup>. Según varios estudios epidemiológicos<sup>(10, 27-30)</sup>, los mayores factores asociados a este grupo de asmáticos son la atopía y la HRB. Estos asmáticos atópicos nacen con una función pulmonar que es estadísticamente igual que los controles sanos pero experimentan un rápido y significativo deterioro de ella antes de los primeros 6 años de vida; deterioro que se prolonga a lo largo de 18 años de vida<sup>(14)</sup> y que no se recupera durante la vida adulta<sup>(28-29)</sup>. Sin embargo, es muy importante señalar que la principal pendiente de la caída en la función pulmonar ocurre antes de los primeros 5 años de vida<sup>(14)</sup>, lo que claramente indica que existirían cambios en la fisiología de la vía aérea que comienzan muy temprano en la vida<sup>(10)</sup>. La sensibilización precoz incrementa el riesgo de mayor morbilidad obstructiva e inflamación de vía aérea y mayor riesgo de declinación de

la función pulmonar en este fenotipo de asma atópica. Lowe y colaboradores demostraron que los niños con atopía tienen una menor función pulmonar a los 3 años de vida<sup>(31)</sup>. Varios estudios han reportado que los cuadros de sibilancias recurrentes durante la infancia están fuertemente asociados a niveles elevados de IgE y sensibilización a aeroalergenos locales<sup>(32-34)</sup>. Se ha demostrado que la sensibilización precoz (antes de los 8 años), pero no así la tardía, estaba asociada a un incremento del riesgo de desarrollar HRB y asma<sup>(35,36)</sup>. Sherill y colaboradores<sup>(37)</sup> en un estudio de la cohorte de Tucson, también demostraron que niveles elevados de IgE a los 9 meses estuvieron directamente correlacionados con mayor riesgo de sibilancias persistente sugiriendo que ya existe una forma de sensibilización mediada por IgE durante los primeros años de vida. Todo esto señala que una predisposición genética para la sensibilización a ciertos aeroalergenos esta presente y que además esta asociada a síntomas de asma que se inician precozmente en la vida. Es importante recalcar que la atopía es un factor de riesgo muy importante para la persistencia y mayor severidad de síntomas de asma<sup>(38,39)</sup> y también para recaídas durante la adolescencia<sup>(27, 40)</sup>.

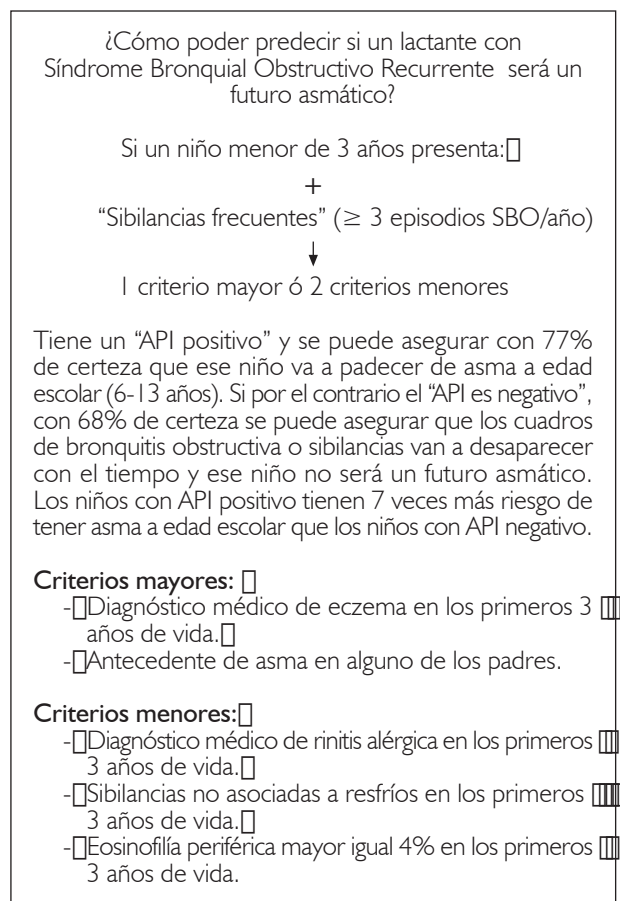
Por todo lo anteriormente expuesto, resulta clave el tratar de identificar precozmente -antes de los primeros 5 a 6 años de vida y dentro de este gran universo de niños con sibilancias recurrentes, a aquellos que se desarrollarán o comportarán como futuros asmáticos atópicos, para de esta manera tratar de intervenir terapéuticamente con el fin ulterior de evitar el deterioro de su función pulmonar y frenar ese mayor riesgo de morbilidad y recaída de la enfermedad. Curiosamente un estudio suizo señala que son justamente los niños menores de 6 años los que están peor tratados comparados con los niños con edades entre 13-16 años, alcanzando el control de su enfermedad en 38% vs. 66%, respectivamente<sup>(41)</sup>. Recordemos que casi cerca del 80% de los sujetos asmáticos comenzaron su enfermedad en los primeros 6 años de vida<sup>(26)</sup> y que el asma es una enfermedad progresiva que se caracteriza por seguir un *tracking* de síntomas clínicos (el individuo que de niño tiene un asma severo se seguirá presentando con la misma severidad en la vida adulta y por el contrario el que es leve de niño seguirá siendo leve de adulto en la inmensa mayoría de casos) y también seguir un *tracking* en la función pulmonar (los niños asmáticos que presentan deterioro de función pulmonar seguirán con una menor función pulmonar a lo largo de toda la vida)<sup>(14,27-29)</sup>.

Lamentablemente hasta la actualidad no existen marcadores biológicos únicos, certeros de fácil ejecución en todo nivel de atención de salud y que nos sirvan para identificar a estos lactantes con sibilancias persistentes (asmáticos atópicos) del resto de los fenotipos de sibilancias<sup>(42)</sup>. Recordemos que son los asmáticos atópicos los que naciendo con una función pulmonar normal presentan un deterioro irreversible de su función pulmonar en los primeros 5 años de vida y representan a los asmáticos con mayor persistencia y severidad clínica y mayor índice de recaída de la enfermedad<sup>(14,37-40)</sup>.

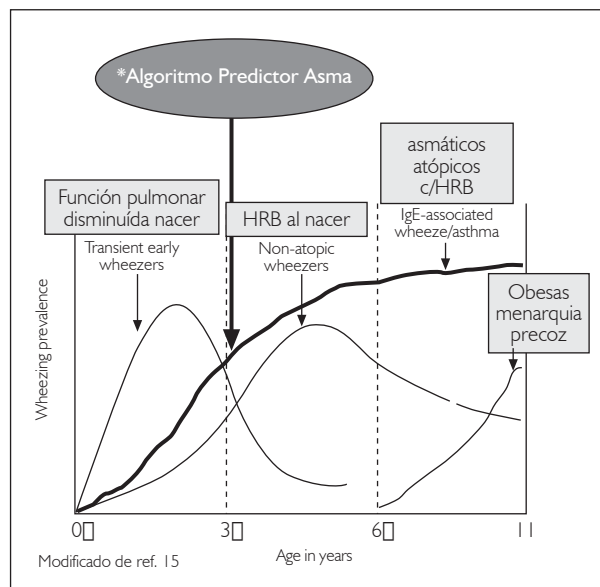
Una manera de poder diferenciar que lactante con cuadros de sibilancias o bronquitis obstructivas recurrentes va a ser

un futuro asmático atópico es mediante un algoritmo que reúne simples criterios clínicos y de laboratorio que es el *Algoritmo Predictor de Asma o Asthma Predictive Index (API)* (43). Castro-Rodríguez y colaboradores (43) seleccionaron, de la cohorte de Tucson, a aquellos lactantes con más de tres episodios de sibilancias o crisis de bronquitis obstructivas por año durante los primeros 3 años de vida que además cumplieran con un criterio mayor o dos criterios menores y los llamaron "API positivo". Los criterios mayores fueron: diagnóstico médico de eczema en los primeros 3 años de vida y tener un padre o madre con diagnóstico médico de asma. Los criterios menores fueron: diagnóstico médico de rinitis alérgica en los primeros 3 años de vida, episodios de sibilancias no asociadas a resfriados en los primeros 3 años de vida y eosinofilia en sangre periférica mayor igual a 4% (Figura 1). La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del API para predecir que lactante con sibilancias recurrentes desarrollará asma a edad escolar (6-13 años) fue de: 16%, 97%, 77% y 68%, respectivamente. Dicho de otra manera si un lactante con sibilancias recurrentes llega a la consulta y al aplicarle este algoritmo (API) sale positivo, podemos con 77 % de certeza decir que ese lactante será un futuro asmático cuando sea escolar; en cambio si el API es negativo con un 68% de

**Figura 1.- Algoritmo predictor de asma (Asthma Predictive Index) Ref. 43\***



**Figura 2.- Diferentes fenotipos de asma/sibilancias en niños**



HRB: Hiperreactividad bronquial

certeza podremos decirle a la madre que el niño va a dejar de tener cuadros de sibilancias cuando alcance la edad escolar. Los lactantes con un API positivo tuvieron 7 veces más riesgo de ser asmáticos en la edad escolar que aquellos con API negativo (OR = 7.1, IC 95% = 3.5-14.1).

En resumen, con este simple método del API, podemos identificar precozmente al grupo de lactantes con sibilancias recurrentes que tiene el mayor riesgo de presentar deterioro de su función pulmonar, mayor persistencia, mayor progresión y riesgo de recaídas de su enfermedad asmática, es decir al grupo de asmáticos atópicos (Figura 2). Futuros estudios clínicos de intervención con fármacos controladores, como corticoides inhalados u otros, en el momento oportuno, a dosis correctas y por el tiempo adecuado, debieran incluir a este grupo de lactantes sibilantes de riesgo (API positivo) para averiguar si el tratamiento farmacológico precoz podría modificar el curso natural de la enfermedad asmática.

## REFERENCIAS

1. □ Bel EH. Clinical phenotypes of asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10:44-50.
2. □ Stevenson EC, Turner G, Heaney LG, et al. Bronchoalveolar lavage findings suggest two different forms of childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1997;27:1027-35.
3. □ Krawiec ME, Westcott JY, Chu HW, et al. Persistent wheezing in very young children is associated with lower respiratory inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1338-43.
4. □ Pohunek P, Roche WR, Turzikova J, et al. Eosinophilic inflammation in the bronchial mucosa of children with bronchial asthma. *Eur Resp J* 1997;10(suppl 25):160s.
5. □ Payne DN, Rogers AV, Adelroth E, et al. Early thickening of the reticular basement membrane in children with difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:78-82.
6. □ Bisgaard H. Use of inhaled corticosteroids in pediatric asthma. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1997;15:27-33.
7. □ Pedersen S, Szefer S. Pharmacological interventions. *Eur Resp J* 1998;12:40s-45s.
8. □ Haahtela T. Early treatment of asthma. *Allergy* 1999;54:74-81.
9. □ Mallol J, Andrade R, Auger F, et al. Wheezing during the first year of life in infants from low-income population: a descriptive study. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2005;33:257-63.

10. Martínez FD, Wright AL, Taussig LM et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995;332:133-38.
11. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, et al. Increased incidence of asthma like symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1344-9.
12. De Marco R, Locatelli F, Cerveri, et al. Incidence and remission of asthma: a retrospective study on the natural history of asthma in Italy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:228-35.
13. López IM, Sepúlveda H, Valdés I. Risk factors in infants with lower respiratory tract diseases. *Rev Chil Pediatr* 1994;65:154-157.
14. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, et al. Outcome of Asthma and Wheezing in the First 6 Years of Life: Follow-up through Adolescence. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:1253-8.
15. Stein RT, Holberg CJ, Morgan WJ, et al. Peak flow variability, methacholine responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. *Thorax* 1997; 52:946-52.
16. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, et al. Transient early wheeze is not associated with impaired lung function in 7-yr-old children. *Eur Respir J* 2003;21:834-41.
17. Martínez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. *Pediatrics* 2002;109(2 Suppl):362-7.
18. Brussee JE, Smit HA, Koopman LP, et al. Interrupter resistance and wheezing phenotypes at 4 years of age. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:209-13
19. Speer CP, Silverman M. Issues relating to children born prematurely. *Eur Respir J* 1998;27:135-165.
20. Ball TM, Castro-Rodríguez JA, Griffith KA, et al. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med* 2000; 343:538-43.
21. Stein RT, Holberg CJ, Sherrill D, et al. Influence of parental smoking on respiratory symptoms during the first decade of life: the Tucson Children's Respiratory Study. *Am J Epidemiol* 1999;149:1030-37.
22. 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; 354:541-545.
23. Penny ME, Murad S, Madrid SS, et al. Respiratory symptoms, asthma, exercise test, spirometry, and atopy in schoolchildren from a Lima shanty town. *Thorax* 2001; 56:607-612.
24. Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax* 1999;54:268-72.
25. Garcia-Marcos L, Castro-Rodríguez JA, Suarez-Varela MM, et al. A different pattern of risk factors for atopic and non-atopic wheezing in 9-12-year-old children. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:471-77.
26. Yunginger JW, Reed CE, O'Connell EJ, et al. A community-based study of the epidemiology of asthma. Incidence rates 1964:1983. *Am Rev Resp Dis* 1992;146:888-94.
27. Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003;349:1414-22.
28. Jenkins MA, Hopper JL, Bowes G, et al. Factors in childhood as predictors of asthma in adult life. *BMJ* 1994;309:90-3.
29. Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A. The Melbourne asthma study: 1964-1999. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:189-94.
30. Oswald H, Phelan PD, Lanigan A, et al. Outcome of childhood asthma in mid-adult life. *BMJ* 1994;309:95-96.
31. Lowe L, Murray CS, Custovic A, et al. Specific airway resistance in 3-year-old children: a prospective cohort study. *Lancet* 2002;359:1904-08.
32. Freidhoff LR, Marsh DG. Relationship among asthma, serum IgE and skin test reactivity to inhaled allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 1993;100:355-361.
33. Sears MR, Burrows B, Flawndry EM, et al. Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *N Engl J Med* 1991;325:1067-71.
34. Burrows B, Martinez FD, Halonen M, et al. Association of asthma with serum IgE levels and skin test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 1989;320:271-77.
35. Peat K, Salome CM, Woolcock AJ. Longitudinal changes in atopy during a 4-year period, relation to bronchial hyperresponsiveness and respiratory symptoms in a population sample of Australian school children. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:65-74.
36. Illi S, von Mutius E, Lau S, et al. The pattern of atopic sensitization is associated with the development of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:709-14.
37. Sherrill DL, Stein RT, Halonen M, et al. Total serum IgE and its association with asthma symptoms and allergic sensitization among children. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:28-36.
38. Belessis Y, Dixon S, Thomsen A, et al. Risk factors for an intensive care unit admission in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2004;37:201-9.
39. Jorgensen IM, Jensen VB, Bulow S, et al. Asthma mortality in the Danish child population: risk factors and causes of asthma death. *Pediatr Pulmonol* 2003;36:142-7.
40. Guerra S, Wright AL, Morgan WJ, et al. Persistence of asthma symptoms during adolescence: role of obesity and age at the onset of puberty. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:78-85.
41. Kuehni CE, Frey U. Age-related differences in perceived asthma control in childhood: guidelines and reality. *Eur Respir J* 2002;20:880-9.
42. Martínez FD. Recognizing early asthma. *Allergy* 1999;54(Suppl.49):24-8.
43. Castro-Rodríguez JA, Wright AL, Taussig LM, et al. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Resp Crit Care Med* 2000;162:1403-1406.