



Asma y alergia: la epidemia del siglo XXI

Manuel Alcántara Villar (Coordinador)

un
i Universidad
Internacional
de Andalucía
A

Asma y alergia: la epidemia del siglo XXI. Manuel Alcántara Villar (Coordinador).

Sevilla: Universidad Internacional de Andalucía, 2012. ISBN 978-84-7998-227-5. Enlace: <http://hdl.handle.net/10334/3590>



CAPÍTULO I

Epidemiología e historia natural del asma

Manuel Alcántara Villar

1. El concepto de asma

El asma es una enfermedad compleja, variable, heterogénea y que supone un grave problema de salud en los países industrializados. Hoy en día se considera que el asma es un síndrome que incluye diversos fenotipos que comparten manifestaciones clínicas similares pero de etiologías probablemente diferentes. Ello condiciona la propuesta de una definición precisa.

El concepto de asma ha ido evolucionando a lo largo del tiempo. El primer intento de definición que consigue un amplio consenso internacional es la propuesta en 1959 por el **Ciba Foundation Guest Symposium**: *“El asma se refiere a la condición de aquellos individuos con un estrechamiento generalizado de las vías aéreas, con cambios en la gravedad del proceso en cortos periodos de tiempo, ya sea espontáneamente o por la acción del tratamiento, y que no es debida a una enfermedad cardiovascular. Las características clínicas son una disnea anormal que puede ser paroxística o persistente, sibilancias y, en muchos casos, mejoría con fármacos broncodilatadores, incluyendo corticoides.”* Esta definición se centra en datos de carácter clínico, por lo que su especificidad es baja, pudiendo englobar otros procesos bronquiales obstructivos distintos del asma. En 1962, el **Comité de Estándares Diagnósticos de la American Thoracic Society** introduce en la definición el concepto de hiperreactividad bronquial, y posteriormente **Scadding** (1983), propone una definición en la que destaca la obstrucción reversible, aunque no proporciona datos objetivos sobre la cuantificación de la obstrucción ni de la reversibilidad. Esta última definición fue completada por **Godfrey** con aspectos clínicos: *“El asma es una enfermedad caracterizada por amplias variaciones de la resistencia al flujo aéreo de las vías aéreas intrapulmonares en cortos periodos de tiempo y se manifiesta por ataques recurrentes de tos o sibilancias separados por intervalos libres de síntomas. La obstrucción al flujo aéreo y los síntomas clínicos remiten en gran medida o completamente mediante el uso de fármacos broncodilatadores o esteroides.”* En 1987, **la American Thoracic Society** revisa su definición y propone la siguiente: *“El asma es un síndrome clínico caracterizado por un aumento de la respuesta de las vías traqueobronquiales frente a varios estímulos. Los síntomas principales del asma son los*

paroxismos de disnea, sibilancias y tos, que pueden variar desde moderados y a veces indetectables hasta intensos o muy graves (estatus asmático). La manifestación fisiológica primaria de esta hiperrespuesta es una obstrucción de las vías aéreas variable que puede observarse como una fluctuación espontánea en la intensidad de la obstrucción, como una mejoría significativa en la gravedad de la obstrucción tras la administración de broncodilatadores o corticoides, o como un aumento de la obstrucción producida por fármacos u otros estímulos. Histológicamente, los pacientes con asma fatal presentan evidencias de edema de la mucosa bronquial, infiltración de la mucosa o de la submucosa con células inflamatorias, especialmente eosinófilos y descamación del epitelio y obstrucción por moco de las vías aéreas periféricas.” En esta definición, convergen los aspectos clínicos esenciales, destacando la variabilidad, incide en la hiperrespuesta ante múltiples estímulos y la obstrucción reversible al flujo aéreo, a la vez que es la primera en incluir una referencia explícita a la inflamación y en considerar al asma como un síndrome. Al concepto de síndrome también se adhieren **Holgate y Finnerty**: *“El asma no es una entidad, sino únicamente una forma de presentación clínica de las diversas alteraciones de los bronquios en las que pueden ocurrir cambios importantes en el calibre de la vía aérea durante cortos periodos de tiempo.”* A partir de este momento, todas las definiciones incluyen referencias a la inflamación. Así, en 1989 la **doctora Woolcock** propone una en la que, además de resaltar el carácter inflamatorio del asma, indica que de ella se derivan la obstrucción y la hiperrespuesta bronquial características: *“El asma es una forma de inflamación de las vías aéreas caracterizada por edema, infiltración con células inflamatorias (especialmente eosinófilos), hipertrofia de las glándulas y del músculo liso y lesión epitelial. Esta inflamación resulta de la liberación anormal de mediadores, pero las causas y los mecanismos patogénicos no son conocidos completamente. Este proceso inflamatorio facilita el cierre de las vías aéreas frente a una amplia variedad de estímulos, que se traducirá en crisis o ataques. En general, cuanto más grave sea el asma, más frecuentes e intensos serán los ataques.”* En 1991, el **National Institute of Health de Estados Unidos**, logra consensuar una definición corta, y por tanto muy operativa, que reúne los tres elementos básicos sobre los que se fundamenta el diagnóstico actual:

“El asma es una enfermedad pulmonar caracterizada por obstrucción, inflamación e hiperrespuesta de las vías aéreas.” De la anterior, parte la que adopta el Consenso de 1992, que puede ser considerado el primer documento multinacional: *“El asma es una alteración inflamatoria crónica de las vías aéreas, en la cual los mastocitos y los eosinófilos tienen un papel muy importante. En individuos susceptibles, esta inflamación produce síntomas que están generalmente asociados con una obstrucción al flujo aéreo de tipo variable, a menudo reversible ya sea espontáneamente o con el tratamiento, y que produce un aumento de la respuesta de las vías aéreas frente a una variedad de estímulos.”* Siguiendo con la línea de este consenso, **el documento de la Global Strategy for Asthma Management and Prevention**, más popularmente conocido como GINA la define como: *“El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas en la que desempeñan un papel preponderante muchas células y elementos celulares. La inflamación crónica causa un incremento de la hiperreactividad bronquial que origina episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos, especialmente por la noche o a primera hora de la mañana. Estos episodios se asocian generalmente con obstrucción variable al flujo aéreo que a menudo es reversible de manera espontánea o con tratamiento.”* Siguiendo las recomendaciones de la GINA en el sentido de que las normativas internacionales deben ser adaptadas y desarrolladas por cada país, comienzan a surgir diferentes guías nacionales. En el 2003, nace la **Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA)** que es un documento multidisciplinar sobre asma. En su última edición de 2009, la define como *“enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos y que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente”*.

Las últimas definiciones, que son las que han conseguido alcanzar mayor grado de consenso, se basan en saber conjugar los principales conceptos constitutivos del asma:

- Inflamación.
- Hiperreactividad bronquial.
- Variabilidad de la función pulmonar.
- Clínica episódica intercalada con episodios asintomáticos.

2. Epidemiología del asma

El asma es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la edad adulta, y la más frecuente en la infancia.

La prevalencia está aumentando en muchos países, pero aún no hay datos suficientes para determinar las causas probables de este incremento.

La prevalencia real del asma a nivel mundial es desconocida, posiblemente por la falta de especificidad de los síntomas relacionados con la enfermedad y por no existir una definición universalmente aceptada desde el punto de vista epidemiológico.

Se estima que la padecen 300 millones de personas en el mundo y tiene una amplia variación geográfica. Siendo más frecuente en niños y en mujeres.

Las cifras varían ampliamente entre países siendo más alta en países industrializados y en países de habla inglesa.

En España, la prevalencia es media-baja, oscilando entre el 5% y el 14.5%, (1) habiéndose observado una mayor prevalencia entre las mujeres. (2).

En cuanto a la prevalencia observada en niños, los datos del estudio ISAAC (3) mostraron una variación entre el 5.5% de Pamplona y el 15.4% de Cádiz, con un claro aumento entre los niños de 6-7 años.

Diferentes estudios internacionales han puesto de manifiesto que el asma es una enfermedad infradiagnosticada e infratratada. En España, se ha estimado que un 52% de los casos no han sido diagnosticados y un 26% de los que presentan síntomas frecuentes no siguen ningún tratamiento (4).

Existe una clara relación entre asma y alergia, así la presencia de atopia aumenta la probabilidad de asma hasta 10-20 veces. De todos modos muchos asmáticos no son atópicos y no todos los atópicos desarrollan asma (sólo un 25-30% de los niños sensibilizados desarrollan asma), por lo que cabe pensar que deben

de existir factores concomitantes, no identificados, que modulen la evolución de este subgrupo.

Según datos de la OMS, durante el 2005 se produjeron 255.000 muertes por asma en todo el mundo (5). Entre los factores importantes que contribuyen a la morbilidad y mortalidad del asma figuran un diagnóstico insuficiente y un tratamiento poco apropiado. Entre 1980 y 1996, se observa en nuestro país una reducción en la tasa estandarizada de mortalidad por asma para todas las edades (6), pasando en los hombres de 37,8 muertes por millón a 10,1, mientras que para las mujeres la tasa pasó de 19,5 a 13,2. Sin embargo, analizando los datos disponibles para la población de edad más joven, no se confirma esta reducción (7).

La prevalencia del asma y la creciente morbimortalidad asociada, genera un importante consumo de recursos sanitarios y representa una elevada carga económica para la sociedad. Esta elevada prevalencia y el progresivo incremento en la incidencia del asma en los países desarrollados han convertido a esta enfermedad en un grave problema no sólo sanitario, sino también de índole económico. Así, se estima que entre el 1-2% del gasto total sanitarios de los países desarrollados, está ocasionado por la asistencia y tratamiento del asma.

Además se prevé que el impacto del asma aumentará en los próximos años como consecuencia del aumento de la esperanza de vida de la población, el incremento de la prevalencia y la aparición de nuevos fármacos y modalidades terapéuticas.

3. Historia natural del asma

En el asma, el concepto de historia natural hace referencia al comportamiento de la enfermedad a lo largo de la vida de un determinado paciente.

El asma por lo general comienza en los primeros años de la vida. En casi el 50% de los casos, el pico de inicio se localiza antes de los 10 años de edad (8). 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. No obstante no todos los niños con síntomas de asma los mantienen en la edad adulta. La cuestión es qué factores son determinantes para su evolución.

El conocimiento actual sobre la historia natural del asma procede de estudios longitudinales de cohortes y de base poblacional (Tabla 1). A pesar de sus limitaciones, estos estudios desarrollados en distintos lugares del mundo han aportado datos sobre la génesis y progresión del asma y sobre los posibles factores de riesgo implicados.

Tabla 1. Características de los estudios de cohortes de interés que han investigado la historia natural del asma.

Estudio	País	Año de inicio	Tamaño muestra	Tipo de Población	Edad de inclusión	Edades de revisión
Cohorte Británica _{13,14}	Reino Unido	1958	5.801	General	Nacimiento	7, 11, 16, 26, 32 y 45
Melbourne Asthma Study ₁₂	Melbourne Australia	1957	499	Niños con historia de sibilancias	>7 años	7, 10, 14, 21, 28, 35 y 42
Tasmania ₁₅	Australia	1968	1.494	General	>7 años	29-32
Settipane ₂₃	Estados Unidos	1969	1.601	General	Edad escolar	21,29 y 40
Tucson Children's Respiratory Study _{9,10}	Tucson, Arizona	1980-1984	1.246	General	nacimiento	1, 2, 3, 6, 11, 13, 16 y 22
Multicenter Allergy Study ₁₈	Alemania	1990	1.314	General	Nacimiento	Anualmente desde 1 a 7 años y a los 13 años
Childhood Asthma Management Program (CAMP) ₁₆	Estados Unidos	1993-1994	1.041	Asmáticos	5-12 años	Anualmente desde 5 a 18 años.

Modificado de SOTO CAMPOS, J.G. (2012), «Historia natural del asma: la importancia de reconocer un fenotipo alérgico», Espacioasma 5 (1), pp. 2-8

El grupo de Tucson en su estudio publicado en 1995 (9), describe los fenotipos clásicos de sibilancias en la infancia (Tabla 2). El estudio mostró que el 34% de los niños incluidos en él tuvieron sibilancias durante los primeros 3 años de vida y que un 14%

seguía teniéndolas a los 6 años. En la mayoría de los niños con sibilancias precoces transitorias (20% de la serie) se observó una tendencia hacia la resolución del cuadro a la edad de 3 años (grupo sin antecedentes de asma ni sensibilización alérgica). El nacer con una función pulmonar reducida constituía el principal factor de riesgo para este fenotipo; recientemente, se ha comprobado que esta función permanece baja a los 6 años de vida, mejora un poco a los 11 años, pero a los 16 años sigue significativamente más baja que en los controles sanos (10). Otros factores de riesgo en este grupo fueron la prematuridad, el tabaquismo materno durante el embarazo y la exposición al tabaco durante los primeros años de vida. Del total de niños que presentaban sibilancias después de los 3 años de edad, el 40% habían nacido con una función pulmonar normal, pero presentaban hiperreactividad bronquial positiva frente a metacolina (10). En este grupo no existía relación con factores de atopia, y los niños presentaban cuadros de obstrucción bronquial secundarios a infecciones virales (sobre todo por el virus respiratorio sincitial), igualmente desarrollaban una menor función pulmonar a los 11 años y una mayor respuesta a broncodilatadores, en comparación con el grupo control. El tercer fenotipo se equipara a los pacientes asmáticos atópicos clásicos, siendo los principales factores asociados la atopia y la hiperrespuesta bronquial. La sensibilización precoz incrementaría el riesgo inflamación en la vía respiratoria con el consecuente mayor deterioro de la función pulmonar.

	Número (%)	Presencia de sibilancias		Función pulmonar	
		A los tres años	A los 6 años	Al nacimiento	A los 6 años
Individuos sanos	425 (51%)	-	-	Normal	Normal
Sibilancias transitorias	164 (20%)	+	-	Obstrucción	Obstrucción con cierto grado de recuperación
Sibilancias persistentes	113 (14%)	+	+	Normal	Obstrucción
Sibilancias de inicio tardío	124 (15%)	-	+	Normal	Normal

Tabla 2. Fenotipos de sibilancias (estudio Tucson)

El estudio de Lowe et al. (11), planteado en la cohorte de Manchester (n= 463), clasifica de forma similar la presencia de sibilancias antes de los 3 años y hasta los 5 años, en cuatro grupos: ausencia de sibilancias (54%), sibilancias transitorias tempranas (25%), sibilancias de inicio tardío (5%) y sibilancias persistentes (17%). La presencia de una mala función pulmonar a los tres años (resistencia de la vía aérea obtenida mediante pletismografía) en los niños que tenían sibilancias antes de esa edad se correlacionaba con su persistencia a los 5 años de edad.

El Melbourne Epidemiological Study of Childhood Asthma (12), nos muestra lo que ocurre más allá de la adolescencia. Los niños eran captados a los 7 años por presentar o haber presentado síntomas de asma en los años previos, y se les realizaba un seguimiento hasta los 42 años. 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. En este estudio, la gravedad inicial del asma se muestra como un factor pronóstico de la persistencia o no de la enfermedad en la edad adulta, así se observa persistencia del asma en el 71% del grupo con asma persistente y el 89% de los niños con asma persistente grave. Extrapolando los datos de este trabajo, y teniendo en cuenta la distribución del asma en el niño, cabría esperar que el 58% de los niños tuviera una completa resolución de sus síntomas en la edad adulta, cifras inferiores a las observadas en la cohorte inglesa (13, 14) que fue de un 73% a los 33 años, y en el estudio realizado en Tasmania (15) en el que se obtuvo un resultado similar al de la cohorte inglesa (74% a la misma edad).

El estudio Melbourne ha puesto de manifiesto que la atopia es el factor más fuertemente asociado con la persistencia de los síntomas y que la presencia de manifestaciones atópicas aumentan el riesgo de un asma más grave en la vida adulta, hallazgos ya perfilados en parte en el estudio de Tucson. No obstante, el estudio de cohortes German Multicenter Allergy Study (MAS) (16) ha sido el estudio que ha permitido correlacionar íntimamente atopia y asma, profundizando en el papel de la sensibilización precoz, no sólo a neuroalérgenos, sino también a alimentos. En el MAS se

observó que los niños con sensibilización precoz (2 primeros años de vida) a alérgenos alimentarios, proteínas de leche de vaca, y sobre todo huevo, presentaban a los 5 años de edad 3-4 veces más sensibilización a neumoaérgenos, asma y rinitis que los que no presentaban esta circunstancia (marcha atópica).

La Cohorte inglesa (20) de adolescentes incluye, además de la atopía, 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.

En base a los hallazgos, 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. Se ha desarrollado un índice predictivo para definir el riesgo de asma: **Índice predictivo de asma (IPA)** que permite predecir la posible evolución de niños de 3 años o mayores con sibilancias recurrentes a un asma persistente atópica en la edad escolar (17). Los lactantes con sibilancias frecuentes que cumplan **un criterio mayor**: I) Historia de asma en algún progenitor II) Diagnóstico médico de dermatitis atópica en el niño/a, **o dos menores**: I) Rinitis alérgica diagnosticada por un médico, II) Sibilancias no relacionadas con resfriados y III) Eosinofilia en sangre periférica $\geq 4\%$, presentan un riesgo de 4,3 a 9,8 veces superior de tener asma a los 6-13 años. Este índice se ha modificado para que sirva como índice predictivo en niños de 2 años y mayores (18), considerándose como criterios mayores: I) Historia de asma en algún progenitor, II) Diagnóstico médico de dermatitis atópica en el niño/a, III) Sensibilización a uno o más aeroalérgenos, y como criterios menores: I) Sensibilización alérgica a huevo, leche o frutos secos, II) Sibilancias no relacionadas con resfriados y III) Eosinofilia en sangre periférica $\geq 4\%$.

En el CAMP (19) se aleatorizó a 1.000 niños asmáticos, con una media de edad de 8 años, a recibir uno de tres tratamientos inhalados a los 4-6 años de edad: budesonida, nedocromil o placebo. Al término del ensayo, los niños fueron monitorizados hasta una media de 16 años y se evaluó la función pulmonar periódicamente. Con

independencia del tratamiento, en el 31,5% de los participantes se detectó un cociente VEMS/CVF por debajo del límite inferior de lo normal a los 6-8 años de edad, y este porcentaje aumentó de forma constante con la edad. Entre los factores asociados con esta pérdida de función se incluían la frecuencia y la severidad de las exacerbaciones, el comienzo precoz de los síntomas, el sexo masculino, la exposición al tabaco, la atopia y la presencia de eosinófilos en la vía respiratoria como índice de inflamación persistente. La hiperreactividad bronquial es otro factor indicativo de la persistencia de la patología desde la edad infantil a la adulta. El asma de debut en la adolescencia, podemos considerarlo como una entidad excepcional, y presenta como principales factores de riesgo el sexo femenino, la aparición concomitante de rinoconjuntivitis alérgica y el tabaquismo activo (20-22).

Por otra parte, el estudio CAMP (19) y el trabajo de settipane et al (23) han puesto de manifiesto una incidencia de inicio de asma en adultos realmente baja, de entorno al 0,25%.

En base a los resultados de todos los estudios comentados, podemos concluir, que el patrón de asma durante la infancia nos va ayudar a predecir, con una elevada probabilidad, lo que ocurrirá durante la edad adulta. Así los niños con asma episódica evolucionaran por lo general hacia la curación completa, y solo un pequeño porcentaje presentara síntomas intermitentes, o persistentes leves sin repercusiones funcionales. Por el contrario, la mayoría de los niños con asma persistente tendrá reducida su función pulmonar y continuara presentando síntomas durante la edad adulta.

Bibliografía

- 1) Grupo Español del Estudio Europeo del Asma. (1996), «Estudio europeo del asma, prevalencia de hiperreactividad bronquial y asma en jóvenes en 5 regiones de España», Med Clin (Barc) 106, pp. 761-767.
- 2) SOBRADILLO, V., et al. (1999), «Estudio IBERPOC en España: prevalencia de síntomas respiratorios habituales y de limitación crónica al flujo aéreo», Arch Bronconeumol 35, pp. 159-166.

- 3) The International Study of Asthma and Allergies in Childhood. Steering Committee. (1998), «Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC», *Lancet* 351, pp. 1.225-1.232.
- 4) MARTÍNEZ-MORATALLA, J. (1999), «Identificación y tratamiento de individuos con criterios epidemiológicos de asma en adultos jóvenes de cinco áreas españolas», *Arch Bronconeumol* 35, pp. 223-228
- 5) World Health Organization (WHO). Bronchial asthma. WHO fact Sheet N° 307. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/en/index.html>. [Revisado en noviembre de 2006]
- 6) SOLER, M., et al. (2001) «Trends in asthma mortality in Italy and Spain, 1980-1996», *Eur J Epidemiol* 17, pp. 545-549.
- 7) BELLIDO, J.B., SUNYER, J. (1997), «Evolución de la mortalidad por asma en los grupos de edad 5-34 y 5-44 años. España, 1975-1991», *Gac Sanit* 11, pp. 171-175.
- 8) YUNGINGER, J.W., et al. (1992) «A community-based study of the epidemiology of asthma. Incidence rates, 1964-1983», *Am Rev Respir Dis.* 146, pp. 888-894.
- 9) MARTÍNEZ, F.D., et al. (1995) «Asthma and wheezing in the first 6 years of life», *N Engl J Med* 332, pp. 133-138.
- 10) MORGAN, W.J., et al. (2005) «Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence», *Am J Respir Crit Care Med.* 172, pp. 1.253-1.258.
- 11) LOWE, L.A., et al. (2005) «NAC Manchester Asthma and Allergy Study Group. Wheeze phenotypes and lung function in preschool children», *Am J Respir Crit Care Med* 171, pp. 231-237.
- 12) PHELAN, P.D., ROBERTSON, C.F., OLINSKY, A. (2002) «The Melbourne Asthma Study: 1964-1999», *J Allergy Clin Immunol* 109, pp. 189-194.
- 13) STRACHAN, D.P., et al. (1996) «Ventilatory function in British adults after asthma or wheezing illness ages 0-35», *Am J Respir Crit Care Med* 154, pp. 1.629-1.635
- 14) MAROSSY, A.E., et al. (2007) «Childhood chest illness and the rate of decline of adult lung function between ages 35 and 45 years», *Am J Respir Crit Care Med* 175, pp. 355-359.
- 15) AJENKINS, M., et al. (1994) «Factors in childhood as predictors of asthma in adult life», *BMJ* 309, pp. 90-93.

- 16) ILLI, S. (2006) «Multicentre Allergy Study (MAS) group. Perennial allergen sensitization early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study», *Lancet* 368, pp.763-770.
- 17) CASTRO-RODRÍGUEZ, J. A., et al. (2000) «A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing», *Am J Respir Crit Care Med* 162, pp.1403-1406.
- 18) GUILBERT, T.W., et al. (2004) «Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma», *J Allergy Clin Immunol* 14, pp.1282-1287.
- 19) Childhood Asthma Management Program Research Group. (2000) «Longterm effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. The Childhood Asthma Management Program Research Group», *N Engl J Med* 343, pp. 1.054-1.063.
- 20) WITHERS, N.J., et al. (1998) «The natural history of respiratory symptoms in a cohort of adolescents», *Am J Respir Crit Care Med* 58, pp. 352-357.
- 21) STRACHAN, D.P., BUTLAND, B.K., ANDERSON, H.R. (1996) «Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort», *BMJ* 312, pp.1195-9
- 22) DE MARCO, R., et al. (2002) «Incidence and remission of asthma: a retrospective study on the natural history of asthma in Italy», *J Allergy Clin Immunol* 110, pp. 228-235.
- 23) SETTIPANE, G.A., GREISNER, W.A. 3RD, SETTIPANE, R.J. (2000) «Natural history of asthma: a 23-year follow-up of college students», *Ann Allergy Asthma Immunol* 84, pp. 499-503.