

## Protocolos de Patología respiratoria

### Aspectos epidemiológicos del asma en la edad pediátrica

V. HERNANDO SASTRE\*, L. GARCÍA-MARCOS\*\*

\*Sección de Alergia Infantil. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. \*\*Área de Pediatría. Universidad de Murcia.

El GINA (Global Initiative for Asthma) y la OMS estiman que el asma afecta a unos 200 millones de seres humanos<sup>(1)</sup>. La prevalencia del asma y de las enfermedades alérgicas está aumentando en todo el mundo, si bien existen diferencias entre los distintos países y las diversas patologías alérgicas. Se estima que el 20% de la población mundial sufre alguna enfermedad mediada por inmunoglobulina E (IgE), tales como asma, rinitis, conjuntivitis, eczema, anafilaxia, etc.

Más del 50% del asma del adulto y alrededor del 80% del asma infantil son de causa alérgica, estando afectada entre el 5-15% de la población pediátrica mundial<sup>(2,3)</sup>.

Los estudios efectuados en relación con el asma, por medio de cuestionarios, obtienen frecuencias a menudo más elevadas que aquellos que incluyen pruebas objetivas de medidas de flujo bronquial o de hiperreactividad bronquial (HRB).

#### PREVALENCIA E INCIDENCIA DEL ASMA: ASPECTOS DESCRIPTIVOS

La *prevalencia* de una enfermedad es el número de casos existentes en un periodo de tiempo específico en una determinada población. Su medición se realiza a partir de variables que se consideran marcadores de la enfermedad, tales como los síntomas y las medidas fisiológicas.

La *incidencia* se refiere al número de nuevos casos de la enfermedad en un tiempo preciso, habitualmente un año, en relación con el número de habitantes en el área geográ-

fica del estudio y/o con otros factores de interés, como grupos de edad, sexo, etc, que pueden ser relevantes en el análisis de la enfermedad en el conjunto de la población<sup>(4)</sup>. Lo ideal para utilizar comparaciones entre distintos territorios es utilizar la incidencia, aunque presenta mayores dificultades porque requiere un seguimiento exhaustivo y a largo plazo, con la dificultad añadida de que, en muchos casos, es difícil establecer el comienzo de la enfermedad<sup>(5)</sup>.

La correlación entre ambas medidas no es elevada porque la prevalencia viene determinada no sólo por la incidencia de la enfermedad, sino también por la duración de la misma y su mortalidad<sup>(6)</sup>. A pesar de todo, debido a las razones anteriormente expuestas, los estudios de prevalencia se han generalizado más que los de incidencia. Los estudios de prevalencia deben tener una alta tasa de respuesta para garantizar la representatividad de los resultados.

Por último, es frecuente que la prevalencia de la enfermedad diagnosticada por un médico, sea inferior a la de personas con síntomas propios de la enfermedad, como sucede en el asma y ha sido descrito en diversos estudios<sup>(7,8)</sup>. Razones como la accesibilidad a los servicios sanitarios, el número de visitas necesarias para establecer un diagnóstico, etc. justifican esta discrepancia.

#### PREVALENCIA DEL ASMA

Las cifras de la prevalencia del asma varían comúnmente de unos países a otros e incluso dentro del mismo país, de

Correspondencia: Luis García-Marcos. Área de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Murcia. Hospital Universitario Virgen de Arrixaca. 30120 El Palmar. Correo electrónico: lgmarcos@um.es

© 2007 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León  
Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-NoComercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

unas regiones a otras por lo que resulta sumamente difícil dar cifras de personas afectas en la población mundial.

El GINA (Global Initiative for Asthma) y la propia OMS, estiman que el asma afecta a unos 200 millones de personas en el mundo<sup>(1)</sup>. La gran dificultad de los estudios epidemiológicos del asma, reside en los métodos utilizados para aceptar el diagnóstico de la enfermedad: cuestionarios, video-cuestionarios, tests objetivos de función respiratoria ("peak flow", estudios de HRB), prick tests, determinación de IgE e IgE específicas, etc.

Además, hemos de tener en cuenta que, para un paciente dado, la necesidad de consultar depende de la propia percepción sobre los síntomas de la enfermedad, la facilidad de acceso que éste tenga a los servicios sanitarios y su propio interés por consultar. Estas son las razones por las que se considera que del 35% al 50% de los casos de asma permanecen sin diagnosticar<sup>(9,10)</sup>.

La documentación publicada en la actualidad es sobreabundante, existiendo estudios que utilizan diversas definiciones de asma y distintas metodologías en su realización práctica, que hace difícil la comparación de resultados. A estas conclusiones llega en 1997, Magnus Haakkola<sup>(11)</sup> después de una revisión de 16 estudios previos llevados a cabo entre los años 1983 y 1996<sup>(11)</sup>.

Otro factor que dificulta la interpretación de los estudios es la existencia actual de una mayor información sobre el asma que conlleva una tendencia por parte de los médicos, a diagnosticarla con mayor facilidad y, de este modo, introducir un sesgo en los resultados. En esta línea, los resultados de encuestas llevadas a cabo en Noruega<sup>(12)</sup> con 13 años de diferencia, demuestran un aumento del asma diagnosticada del 3,4% al 9,3% cuando el incremento de la presencia de sibilancias fue tan sólo del 3,7% al 6,8%. Esto hizo pensar a los autores que los criterios diagnósticos de asma podrían haber cambiado con el tiempo, haciendo a los médicos, más fácil diagnosticar de esta enfermedad a un paciente dado.

La rigurosa metodología utilizada por dos estudios iniciados en los años 90, el primero de ellos en adultos y el segundo en niños, ha permitido comparaciones más ciertas entre los diferentes países participantes.

El estudio "European Community Respiratory Health Survey" (ECRHS) se pone en marcha al comienzo de los años 90 y tiene por objetivos, entre otros, estudiar los cambios de prevalencia del asma en adultos entre los 22 y 44 años<sup>(13)</sup>.

La prevalencia de asma encontrada, fue máxima en los países de habla Inglesa y mínima en los países Bálticos, Argelia e India. Oscilando desde el 2% de Tartu (Estonia) al 11,9% de Melbourne (Australia) y la prevalencia de sibilancias en los últimos 12 meses osciló del 4,1% en Mumbai (India) al 32% en Dublín (Irlanda).

El equivalente de este estudio, inspirado en él pero dirigido a las edades pediátricas, es el estudio "Internacional Study of Asthma and Allergies in Childhood" (ISAAC)<sup>(9,14)</sup>, cuyos resultados arrojan una prevalencia de sibilancias en el último año que oscilan entre el 2,1% en Indonesia y el 32,2% en el Reino Unido, referida al grupo de entre 13 y 14 años de edad. En el colectivo de 6 a 7 años de edad, se encuentra un rango de prevalencia de sibilancias en los últimos 12 meses, de 4,1% a 32,1%, con los valores más bajos para India, Indonesia, Irán y Malasia, en tanto que los valores más altos se obtienen para Australia, Brasil, Costa Rica, Nueva Zelanda y Panamá.

En España, la prevalencia de sibilancias en el último año, mayor en los varones que en las mujeres, se sitúa entre el 7% y el 8% en el grupo de edad de 13 a 14 años<sup>(15)</sup> y en una media del 6,2% en el grupo de 6 a 7 años<sup>(9)</sup>. En otro estudio Español<sup>(16)</sup>, realizado a comienzo de los años 90, sobre una población infantil de 6996 encuestados, se encuentra una prevalencia de asma del 6,4%, cifra similar a la encontrada en el estudio ISAAC. En Portugal, en el mismo estudio ISAAC, se encuentra una prevalencia de sibilancias en el último año, de 13,2% para el grupo de 6 a 7 años de edad y del 9,5% para el grupo de 13 a 14 años de edad.

La realidad internacional con relación a la evolución de la prevalencia del asma es que parece haberse alcanzado una meseta en ciertos países<sup>(17)</sup> pero no en otros, que siguen viendo como la prevalencia del asma aumenta<sup>(18)</sup>. La tabla I muestra los datos de la fase III (2002) para España. En las tablas II y III se comparan las prevalencias de las distintas ciudades utilizando las probabilidades (*odds ratios*) de que una determinada ciudad tenga una prevalencia significativamente superior que la "ciudad de referencia", que es la de menor prevalencia.

#### FACTORES DE RIESGO/FACTORES PROTECTORES

Desde los años 90 se han propuesto toda una serie de factores de riesgo y factores protectores del desarrollo de enfermedades alérgicas en general y del asma en particular.

**TABLA I.** PREVALENCIA DE SIBILANCIAS Y SIBILANCIAS RELACIONADAS CON EL EJERCICIO RECIENTE (CUESTIONARIO ESCRITO).

	Sibilancias últimos 12 meses			
	6-7 años		13-14 años	
	n	% (IC del 95%)	n	% (IC del 95%)
Asturias	347	11,5 (10,4-12,7)	455	15,3 (14,0-16,7)
Barcelona	244	8,5 (7,5-9,5)	237	8,5 (7,5-9,6)
Bilbao	369	12,2 (11,0-13,4)	368	12,8 (11,6-14,1)
Cartagena	300	11,1 (9,9-12,3)	283	9,9 (8,9-11,1)
Castellón	325	8,3 (7,5-9,2)	286	7,1 (6,3-7,9)
La Coruña	389	12,9 (11,7-14,2)	453	15,2 (13,9-16,6)
Madrid	220	9,4 (8,3-10,7)	266	10,1 (9,0-11,3)
Pamplona	223	7,1 (6,2-8,0)	234	8,0 (7,1-9,1)
San Sebastián	77	8,6 (6,9-10,6)	151	13,9 (11,9-16,1)
Valencia	312	9,3 (8,3-10,3)	321	10,3 (9,3-11,4)
Valladolid	—	—	240	8,2 (7,2-9,2)
Total	2.806	9,9 (9,6-10,3)	3.294	10,6 (10,2-10,9)

IC: intervalo de confianza

**TABLA III.** ESTIMACIÓN DE LAS ODDS RATIOS (OR) PARA SIBILANCIAS RECIENTES (ÚLTIMOS 12 MESES) POR ÁREA GEOGRÁFICA Y SEXO, TOMANDO COMO REFERENCIA EL ÁREA GEOGRÁFICA DE MENOR PREVALENCIA Y EL SEXO FEMENINO EN EL GRUPO DE EDAD 13-14 AÑOS.

	13-14 años		
	OR	(IC del 95%)	p
<b>Centro</b>			
Castellón	1,00		
Pamplona	1,15	(0,96-1,38)	0,127
Valladolid	1,19	(0,99-1,42)	0,057
Barcelona	1,22	(1,02-1,46)	0,030
Cartagena	1,44	(1,21-1,71)	0,000
Madrid	1,49	(1,25-1,77)	0,000
Valencia	1,54	(1,30-1,82)	0,000
Bilbao	1,92	(1,63-2,26)	0,000
San Sebastián	2,13	(1,72-2,62)	0,000
Asturias	2,37	(2,03-2,77)	0,000
La Coruña	2,38	(2,04-2,79)	0,000
<b>Sexo</b>			
Mujer	1,00		
Varón	1,00	(0,93-1,07)	0,950

IC: intervalo de confianza

Se piensa que estos factores interactúan entre ellos, potenciando o reduciendo el riesgo de aparición de la enfermedad.

**TABLA II.** ESTIMACIÓN DE LAS ODDS RATIOS (OR) PARA SIBILANCIAS RECIENTES (ÚLTIMOS 12 MESES) POR ÁREA GEOGRÁFICA Y SEXO, TOMANDO COMO REFERENCIA EL ÁREA GEOGRÁFICA DE MENOR PREVALENCIA Y EL SEXO FEMENINO EN EL GRUPO DE EDAD 6-7 AÑOS.

	6-7 años		
	OR	(IC del 95%)	p
<b>Centro</b>			
Pamplona	1,00		
Castellón	1,19	(1,00 - 1,42)	0,054
Barcelona	1,20	(0,99 - 1,45)	0,060
San Sebastián	1,23	(0,94 - 1,61)	0,135
Valencia	1,37	(1,14 - 1,63)	0,001
Madrid	1,37	(1,13 - 1,66)	0,002
Cartagena	1,65	(1,37 - 1,97)	0,000
Asturias	1,71	(1,43 - 2,03)	0,000
Bilbao	1,83	(1,54 - 2,18)	0,000
La Coruña	1,96	(1,65 - 2,33)	0,000
<b>Sexo</b>			
Mujer	1,00		
Varón	1,29	(1,19-1,40)	0,000

IC: intervalo de confianza

En un meta-análisis de estudios relevantes disponibles sobre la edad de comienzo, el asma comienza en el primer año de vida en el 41,8% de los casos, en el segundo año en el 49,3% y en los 8 primeros años de vida en el 92,5% de los niños. La rinitis comienza en el primer año de vida en el 35% y hasta el 59% de los casos comienzan antes de los 5 años de edad<sup>(19)</sup>.

Los estudios epidemiológicos en general, muestran que la susceptibilidad personal para desarrollar enfermedad asmática, depende por un lado de los factores genéticos predisponentes y por otro, de su interacción con los factores ambientales, éstos en gran medida, ligados al modo de vida del sujeto y su entorno<sup>(20)</sup>.

El riesgo atribuible a la atopía (predisposición hereditaria a desarrollar IgE frente a alérgenos que no provocan esta respuesta en individuos normales) en el desarrollo del asma, se ha calculado que es del 50%<sup>(21)</sup>. Este riesgo atópico parece intervenir principalmente para las sensibilizaciones que ocurren antes de los 3 años de edad y deja de ser importante más allá de los 8-10 años de edad<sup>(22)</sup>. La exposición precoz a los alérgenos condiciona claramente la sensibilización a los mismos pero no es responsable del desarrollo de asma<sup>(23)</sup>.

### Gestación

Un estudio prospectivo Danés, llevado a cabo sobre 10.000 recién nacidos (RN), seguidos hasta un año de edad<sup>(24)</sup>, encuentra que los antecedentes maternos de asma, la edad más joven de la madre, el tabaquismo materno durante los primeros meses de la gestación, la multiparidad, el peso elevado de la placenta y un índice ponderal elevado al nacimiento, están asociados con un riesgo elevado de sibilancias/asma durante los primeros 12 meses de vida, sobre todo en los varones.

Siltanen et al.<sup>(25)</sup>, sobre 72 niños Finlandeses de 10 años de edad, explorados mediante prick test a los alérgenos más comunes y con pruebas de función respiratoria, encuentran que la prematuridad y el bajo peso al nacimiento, están asociados con una reducción de los flujos espiratorios y un riesgo incrementado de sibilancias/asma, 3 veces más que en los nacidos a término y/o con un peso de nacimiento normal.

En otro estudio retrospectivo americano<sup>(26)</sup>, sobre 251 niños nacidos prematuramente y de edades entre los 8 y 11 años, encuentran que el riesgo de asma está aumentado en los niños con peso al nacimiento elevado para la edad gestacional: 22,7% frente al 12,4% en los recién nacidos con un peso adecuado a su edad gestacional.

Por otra parte, se ha publicado que ciertas patologías durante la gestación aumentan el riesgo de asma casi al doble. Calvani et al.<sup>(27)</sup>, en un estudio retrospectivo sobre 338 niños italianos asmáticos y 467 no asmáticos, encuentran que la gripe durante la gestación aumenta el riesgo relativo (RR) 1,91 veces, los episodios febriles 2,16 veces y los tratamientos progestágenos por amenaza de aborto 1,54 veces.

### Lactancia materna

La mayoría de los estudios recomiendan hoy la lactancia materna prolongada de los lactantes, máxime cuando existe un riesgo elevado de atopia o de asma. Entre los factores que pueden explicar el efecto protector de la lactancia materna, están los factores inmunológicos, como la presencia de linfocitos T y linfocitos B en la leche, de anticuerpos -sobre todo del tipo IgA secretora (IgAs)- que pasan al aparato digestivo del lactante e incluso citoquinas como el Factor Transformador de Crecimiento beta (TGF- $\beta$ ), citoquina inmunomoduladora y antiinflamatoria. Oddy et al.<sup>(28)</sup> han medido citoquinas en la leche de 243 mujeres americanas y correlacionado estas tasas con la historia clínica de los niños

a la edad de un año. El porcentaje de niños con presencia de sibilancias estaba inversamente correlacionado con la duración de la lactancia materna y con las tasas de TGF- $\beta$ .

### Hipótesis higiénica

Infecciones víricas o bacterianas, durante la infancia precoz, estimularían el sistema inmunitario vía Th1 y constituirían un factor protector de enfermedades alérgicas. Hay estudios que demuestran que el riesgo de sensibilización a alérgenos y el riesgo de asma atópico, son inversamente proporcionales al número de hermanos y hermanas de más edad presentes en la familia estudiada<sup>(29)</sup>.

Estos resultados se interpretan como que estar en una familia numerosa aumenta el riesgo de exposición a infecciones respiratorias durante estas edades tempranas que primaría la respuesta Th1. Se ha demostrado que lactantes que acuden a guardería antes de los 6 meses de edad, tienen un riesgo de asma en la infancia menor que los que no acuden a guardería<sup>(30)</sup>.

Hace ya unos 15 años que Strachan propuso lo que conocemos como hipótesis higiénica, donde las infecciones y una "falta de higiene" protegerían contra el desarrollo de enfermedades alérgicas. En la actualidad hay tres aspectos considerados de mayor interés dentro de esta teoría: El significado de la exposición ambiental a componentes microbianos, el papel de las infecciones víricas y bacterianas y el efecto de la combinación de ambos en la respuesta de la inmunidad adaptativa del huésped. Existe hoy un gran potencial en las implicaciones prácticas de estos hallazgos para el desarrollo de nuevas estrategias preventivas y terapéuticas en el próximo futuro<sup>(31)</sup>.

Se han invocado efectos protectores, del ambiente de granja como lugar de residencia durante los primeros años de la vida, sobre la aparición de enfermedades alérgicas y asma, que podrían ser el resultado de la interacción de sustancias de origen microbiano sobre el sistema inmunitario del huésped y/o el estrecho contacto con los animales de la granja. Van Serien et al.<sup>(32)</sup>, dosificaron las tasas de ácido N-muramiloacético en el dormitorio de 553 escolares con residencia en el campo y comprobaron que las tasas más elevadas se han encontrado en los niños que viven en las granjas y se han asociado inversamente con el riesgo de sibilancias y de asma. Por el contrario, no se ha puesto en evidencia ningún riesgo de sensibilización alérgica.

De estos resultados discrepan las conclusiones de Chai et al (33), en su estudio mediante respuestas a un cuestionario de los padres de 5.000 niños vietnamitas, con edades comprendidas entre 1 y 13 años, encuentran que el contacto estrecho con los animales de granja aumenta significativamente el riesgo de rinitis supuestamente alérgica en 1,67 veces y el de asma en 1,56 veces, sobre todo cuando se refiere al contacto con cerdos. Una hipótesis sería que las condiciones de las granjas son diferentes según se trate de países europeos o de Asia.

La influencia de la exposición a las endotoxinas y otras sustancias de origen microbiano, podría estar modulada según el genotipo de la respuesta inmunitaria individual. Así, en un estudio sobre 609 niños que viven en el medio rural<sup>(34)</sup>, muestran que el genotipo del receptor celular llamado "toll-like" receptor 2, protege del desarrollo de asma frente a los niños que tienen un genotipo AA, con una significación estadística 3% frente a 13%.

Por último, los efectos protectores de la vida en la granja podrían también estar ligados a factores nutricionales. Una dieta rica en vitaminas antioxidantes como vitamina A, C y E fundamentalmente, se acompaña de una reducción significativa de las sibilancias y una mejoría de la función respiratoria. Una dieta rica en frutas y legumbres frescas, parece aportar estos beneficios<sup>(35,36)</sup>.

### Contaminantes ambientales

Por *contaminación doméstica* se entiende la presencia en el ambiente doméstico de contaminantes tales como el humo del tabaco, contaminantes procedentes de la calefacción (el NO<sub>2</sub> de las cocinas de gas y partículas en la combustión de la madera), contaminantes procedentes de los materiales de construcción de los muebles e inmuebles (por ejemplo el formaldehído e isocianatos de los contrachapados y las colas), etc. La relación causal de estos contaminantes en el desarrollo de asma bronquial no ha sido estudiada con suficiente precisión, máxime si tenemos en cuenta la cantidad de tiempo que los niños pasan en su domicilio<sup>(37)</sup>.

De este modo, en un reciente estudio de Zmirou et al.<sup>(38)</sup>, llevado a cabo sobre 217 pares de pacientes, caso – control, encuentran que una contaminación importante durante los tres primeros años de vida, representa un factor de riesgo de asma a la edad de 4 a 13 años (RR= 1,48 - 2,28 según la intensidad de la contaminación).

En otro estudio, de características similares, sobre 200 niños australianos, de edades entre 6 meses y 3 años, encuentran una relación positiva y significativa entre el riego de asma y la contaminación doméstica por compuestos orgánicos volátiles derivados del benceno, tolueno y xileno<sup>(39)</sup>.

La influencia deletérea del tabaquismo pasivo en el lactante podría variar en función del fenotipo de los lactantes. En un estudio Alemán sobre 3054 escolares<sup>(40)</sup>, el riesgo de asma de los niños que habían estado expuestos al humo del tabaco en los primeros años de la vida, podría ser de hasta 5,5 veces más, en caso de déficit de la isoforma M1 de la enzima Glutation-S-transferasa, enzima de detoxificación de metabolitos reactivos del oxígeno y de los hidrocarburos aromáticos policíclicos. Se ha visto, así mismo, que el tabaquismo pasivo favorece la respuesta de tipo IgE, favoreciendo la síntesis de esta inmunoglobulina<sup>(41)</sup>.

El humo del tabaco contiene más de 4800 sustancias químicas, con un amplio número de componentes mutagénicos y carcinogénicos. Se trata del contaminante más importante en los ambientes de interior. Baier G et al.<sup>(42)</sup>, estudian las relaciones entre la exposición de los niños de 2 a 15 años de edad (216 niños), al humo del tabaco ambiental y el riesgo de enfermedades atópicas y genotoxicidad, entre otros propósitos, encuentran que en el grupo expuesto la rinitis alérgica, el asma extrínseco y la neurodermitis son significativamente más frecuentes (39,5%) que en el grupo no expuesto (23%). Concluyen que el humo del tabaco ambiental juega un importante papel en el desarrollo de enfermedades alérgicas y encuentran genotoxicidad del mismo.

El tabaquismo pasivo, en particular el tabaquismo materno, en un medio ambiente mal ventilado, está asociado a un aumento del riego relativo de desarrollo de asma<sup>(43)</sup> e incremento de la sintomatología en el niño<sup>(44)</sup>. Los resultados son similares en el adulto sometido a tabaquismo pasivo en su domicilio y en su ambiente de trabajo. Hay un aumento del número de exacerbaciones, de la necesidad de consultas de urgencia y del uso de broncodilatadores y corticoterapia e incremento del absentismo laboral<sup>(45)</sup>.

Por el contrario, en un estudio llevado a cabo sobre 35.000 niños Taiwaneses, mediante el interrogatorio de los padres, Lee et al.<sup>(46)</sup> encuentran que la exposición al humo del tabaco en el domicilio tiene un efecto protector (RR= 0,81- 0,82) y lo mismo sucede con derivados de compuestos orgánicos volátiles (RR= 0,75).

Por *contaminación atmosférica* se entiende la presencia de sustancias extrañas en el aire exterior a domicilios, centros de trabajo, etc. Los focos contaminantes pueden ser de múltiple origen, industriales (SO<sub>2</sub>, SO<sub>4</sub>H<sub>2</sub>), vehículos (NO<sub>2</sub>, partículas diesel y partículas pequeñas), el ozono (O<sub>3</sub>), de múltiple procedencia (a partir del NO y de partículas volátiles por la acción solar). Se conoce el papel de estos contaminantes en el desencadenamiento de las crisis de asma de los pacientes asmáticos, sin embargo no está establecido su papel como predisponentes del asma.

### Otros factores

Los AINES, colorantes y conservantes alimentarios, la presencia de reflujo gastroesofágico, factores hormonales y psicológicos, las vacunaciones y el abuso de antibióticos están también en cuestión. Algunos son conocidos de antiguo como factores precipitantes de crisis de asma o agravantes de esta patología (AINES, RGE, estrés, etc.). Los sulfitos, agentes antioxidantes usados en alimentación, son asmógenos<sup>(47)</sup>. La vacunación por BCG no influye en el riesgo de asma, salvo en los niños afectados de rinitis alérgica, en los que está asociada a una disminución del riesgo de asma<sup>(48)</sup>.

### EPIDEMIOLOGÍA Y GENÉTICA

Tanto las enfermedades alérgicas en general como el asma en particular, tienen una herencia poligénica, es decir, existen diversos genes implicados en el desarrollo de esta patología. La forma de actuación de estos genes, se ha explicado con la llamada hipótesis aditiva, hipótesis que considera que cuando hay varios genes implicados en el desarrollo de una enfermedad, cuantos más genes concurren en un mismo individuo, más probable es que se desarrolle la citada enfermedad. Al existir un capítulo sobre el tema en este mismo número monográfico, este apartado no se comenta con más profundidad.

### BIBLIOGRAFÍA

- GINA (Global Initiative for Asthma). Global strategy for asthma management and prevention. WHO/NHLBI Workshop report. National Institute of Health, Herat Luna and Blood. Updated October 2004 Disponible en URL: [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com)
- World Allergy Organization. Guidelines for prevention of Allergy and Allergic Asthma. Allergy Clin. Immunol. Int. J. World Allergy Org. 2004; 16: 176-185.
- National Institutes of Health; Nacional Herat, Luna and Blood Institute. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2002. [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com)
- Mansó Molar E, García-Marcos Álvarez L. En ASMA (I). Santiago Quince, Teresa Carrillo, J.M<sup>º</sup>. Olaguibel Editores. 2004; pp 17-30.
- Gregg I. Epidemiological aspects. En: Asthma. Clak T and Godfrey S editors. London: Chapman Hall, 1983; pp 12-32
- Pearce N, Beasley R, Burges C, Crane J, Study design options. En: Asthma epidemiology. Pearce N, Beasley R, Burges C and Crane J Editors. New York, Oxford University Press 1998; pp 49-74.
- Burr ML, Limb ES, Andrae S, Barry DM, Ángel F. Childhood asthma in four countries: a comparative survey. Int J Epidemiol 1994; 23: 341-347.
- Pearce N, Weiland S, Keil N, Langridge P, Anderson HR, Strachan D et al. Self-reported prevalence of asthma symptoms in children in Australia, England, Germany and New Zaland: an international comparison using the ISAAC protocol. Eur Resp J 1993; 6: 1455-1461.
- The international study of asthma and allergies in childhood steering committee. Worldwide variation in the prevalence of asthma symptoms: The international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC). Eur Resp J 1998; 12: 315-335.
- European community respiratory health survey. Variation in the prevalence of respiratory symptoms self-reported asthma attacks and use of asthma medication in the European community respiratory health survey (ECRHS). Eur Resp J 1996; 9: 687-695.
- Magnus P, Haakkola JJ. Secular trend in the occurrence of asthma among children and young adults: Critical appraisal of repeated cross sectional surveys. BMJ 1997; 314: 1795-1799.
- Nystad W, Magnus P, Gulsvik A, Skarpaas IJ, Carlsen KH. Changing prevalence of asthma in school children: Evidence for diagnostic changes in asthma in two surveys 13 yrs. apart. Eur Resp J 1997; 10: 1046-1051.
- Burney PG, Luczinska C, Chinns S, Jarvis D. European Community Respiratory Health Survey. Eur Rep J 1994; 7: 954-960.
- The international study of asthma and allergies in childhood steering committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema: ISAAC. Lancet 1998; 351: 1225-1232.
- Aguinaga OI, Arrendó PA, Bellido J, Guillén GI, Morales SM. Prevalencia de síntomas relacionados con el asma en niños de 13 a 14 años de 9 poblaciones Españolas. Estudio ISAAC. Med Clin (Barc) 1999; 112: 171-175.
- Muñoz López F, Alcolea ríos M, et al. Estudio epidemiológico de la patología alérgica en la población general infantil en España. Repercusión socioeconómica. Rev Esp Alergol Inmunol Clin 1994; 9: 23-35.

17. Toelle BG, NgK, Belousova E, Salome CM, Peat JK, Marks GB. Prevalence of asthma and allergy in schoolchildren in Belmont, Australia: there cross sectional surveys over 20 years. *BMJ* 2004; 328: 386-387.
18. Lavala J, von Hertzen L, Lindholm H, Haatela T. Trends in prevalence of asthma and allergy in Finish young men: nationwide study 1996 – 2003. *BMJ* 2005; 21: 1186-1187.
19. Cantani A. The growing genetic links and the early onset of atopic diseases children stress the unique role of the atopic march: a meta-analysis. *J Invest Allergy Clin Immunol* 1999; 9: 314-320.
20. Pearce N, Pekkanen J, Beasley L. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax* 1999; 54: 268-272.
21. Demoly P, Godard P, Bousquet J. Une syntese sur l'épidemiologie de l'asthma. (An Overview of asthma epidemiology). *Rev Franc Allergy Immunol Clin* 2005; 45: 464-475.
22. Martínez FD. Viruses and atopic sensitizations in the first years of life. *Am. Resp. Crit. Care Med.* 2000; 162: 595-109.
23. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Bergman R, von Mutius E, et al. Early exposure to house dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. Multicentre Allergy Study Group. *Lancet* 2000; 356: 1392-1397.
24. Yuan W, Fonager A, Olsen J, Sorensen HT. Prenatal factors and use of anti-asthma medications in early childhood: a population-based danish birth cohort study. *Eur. J. Epidemiol.* 2003; 18: 763-763.
25. Siltanen M, Savilahti E, Pohjavonori M, Kajosaari M. Respiratory symptoms and lung function in relation to atopy in children born preterm. *Pediatr Pulmonol* 2004; 37: 43-49.
26. Grischkan J, Storfer-Isser A, Rosen CL, Larkin EK, Kirchner HL, South A, et al. Variation in childhood asthma among former preterm infant. *J Pediatr* 2004; 144: 321-326.
27. Calvani M, Allesandri C, Miceli-Sopo S, Panetta V, Tripodi S, torre A, et al. Infections and uterus-related complication during pregnancy an deveopment of atopic and non-atopic asthma in children. *Allergy* 2004; 59: 99-106.
28. Oddy WH, Halonen M, Martínez FD, Lohman IC, Stern DA, Kurzius-Spencer M, et al. TGF- $\beta$  in human milk is associated with Jesé in infancy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 723-728.
29. Strachan DP. Hay fever, hygiene and household size. *BMJ* 1994; 308:1259-60.
30. Ball TM, Castro-Rodríguez JA, Griffith KA, Holberg CL, Martínez FD, Wright AL. Exposure to siblings and day care during infancy and the subsequent development of asthma and frequent wheeze. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: A704.
31. Schaub B, Lauener R, von Mutius E. The many faces of the hygiene hypothesis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 969-977.
32. Van Serien RT, Engel R, Holst O, Bufe A, Eder W, Waser M, et al. Microbial exposure of rural school children, as assessed by levels of N-acetyl-muramic acid in marten dust, and its association with respiratory health. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 860-867.
33. Chai SK, Naga NN, Checkoway H, Takaro TK, Redding GJ, Keifer MC, et al. Comparison of local risk factors for children's atopic symptoms in Hanoi, Vietnam. *Allergy* 2004; 59: 637-644.
34. Eder W, Klimečki W, Yu L, von Mutius E, Riedler J, Braun-Fahrlander C, et al. Toll-like receptor 2 as a major gene for asthma in children of European farmers. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 482-488.
35. Gilliland FD, Berhane KT, Li YF, Gauderman J, McConnell R, Peters J. Children's lung function and antioxidant vitamin, fruit, juice and vegetable intake. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 576-584.
36. Carchi S, Forastiere F, Agabiti N, Corbo G, Pistelli R, Fortes C, et al. Dietary factors associated with wheezing and allergic rhinitis in childre. *Eur Respir J* 2003; 22: 772-780.
37. Demoly P, Godard P, Bousquet J. Une syntese sur l'épidemiologie de l'asthma. (An Overview of asthma epidemiology). *Rev. Franc. Allergy Immunol Clin* 2005; 45: 464-475.
38. Zmirou D, Gauvin S, Pin I, Momas I, Sahraoui F, Just J et al. *J. Epidemiol Community Health* 2004; 58: 18-23.
39. Rumchev K, Spickett J, Bulsara M, Phillips bM, Stick S. Association of domestic exposure to volatile organic compounds with asthma in young children. *Thorax* 2004; 59: 746-751.
40. Kabesch M, Hoeffler C, Carr D, Leupold W, Weiland SK, von Mutius E. Glutathione-S-Transferase deficiency and passive smoking increase childhood asthma. *Thorax* 2004; 59: 569-573.
41. Halken S, Host A, Nilsson L, Taudorf E. Passive smoking as a risk factor for the development of obstructive respiratory disease and allergic sensitization. *Allergy* 1995; 50: 97-105.
42. Baier G, Stopper H, COP C, Winkler U, Zwirner-Baier I. Respiratory diseases and genotoxicity in tobacco smoke exposed children. *Laryngorhinotologie* 2002; 81: 217-225.
43. Martínez FD, Cline M, Burrows B. Increased incidence of asthma in children of smoking mothers. *Pediatrics* 1992; 89: 21-26.
44. Murray AB, Morrison BJ, The effect of cigarette smoke from the mother on bronchial responsiveness and severity of symptoms in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 575-581.
45. Jindal SK, Gupta D, Singh A. Indices of morbidity and control of asthma in adult patients exposed to environmental tobacco smoke. *Chest* 1994; 106: 746-749.
46. Lee YL, Lin YC, Sigue TR, Hwang BF, Guo YL. Indoor and outdoor environmental exposures, parental atopy and physician-diagnosed asthma in taiwanese schoolchildren. *Pediatrics* 2003; 112: 389-393.
47. Stevenson DD, Simon RA. Sulfites and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 469-472.
48. Da Cunha SS, Cruz AA, Dourado I, Barreto ML, Ferreira LDA, Rodrigues LC. Lower prevalence of reported asthma in adolescents with symptoms of rhinitis that received neonatal BCG. *Allergy* 2004; 59: 857-862.09-