



UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE SEGUIMIENTO DE  
ASMA EN ADOLESCENTES DE LA CIUDAD DE  
HUELVA.**

**TESIS DOCTORAL**

**D. JOSÉ DOMINGO GARCÍA JIMENEZ**

**Sevilla, Septiembre de 2008.**

---

---

---



UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE SEGUIMIENTO DE  
ASMA EN ADOLESCENTES DE LA CIUDAD DE  
HUELVA**

Trabajo realizado para optar al grado de Doctor en Medicina y  
Cirugía por el Licenciado José Domingo García Jiménez

---

---

---



UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**D. Francisco Márquez Varela, Profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla y D. Antonio Pereira Vega, Jefe de la Comisión de Docencia del Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva,**

**CERTIFICAN:**

**Que la Tesis para optar al grado de Doctor por la Universidad de Sevilla que lleva por título "Estudio Epidemiológico de seguimiento de asma en adolescentes de la ciudad de Huelva" ha sido realizada por D. José Domingo García Jiménez bajo nuestra supervisión considerando que reúne los requisitos para su presentación.**

**Y para que conste donde proceda firmamos el presente certificado en Sevilla, Septiembre de 2008.**

**Fdo. Prof. Dr. Francisco Márquez Varela**

**Fdo. Dr. Antonio Pereira Vega**

---

---

---

---

**A MI AMIGO, COMPAÑERO Y TUTOR**  
**Antonio Pereira**



---

---

# **AGRADECIMIENTOS**

---

---

---

---

Este trabajo es el fruto de varios años de trabajo en el que han intervenido muchas personas. Todos ellos le han dedicado una parte importante de si mismos. Quiero agradecer públicamente su dedicación, empeño, y tesón para que este trabajo terminara con un fin más que deseado UNA TESIS.

Al **Dr. Antonio Pereira Vega**, Director de la tesis, por su incansable capacidad de trabajo, sus enseñanzas, su apoyo y su paciencia. Sin él nada de esto habría sido posible. Esa es la frase que lo resume todo.

Al **Dr. José Antonio Maldonado Pérez**, Jefe de Sección de Neumología del Hospital Juan Ramón Jiménez, quien ha demostrado una vez más que sabe estar al lado de los que necesitan ayuda. Sus conocimientos han sido fundamentales para el avance y mejora de este trabajo.

Al **Dr. José Luis Sánchez Ramos**, Profesor de la Universidad de Huelva, quien ha sido pieza fundamental en el desarrollo del trabajo. Su colaboración durante todos estos años fue y sigue siendo imprescindible.

Al **Dr. Francisco Marquez Varela**, director de tesis, quien tengo que agradecer su disposición siempre a ayudar en lo que fuera preciso.

A **Queta y Leo**, diplomados en Enfermería, quienes realizaron todo el trabajo de campo. Hay pocas personas que sepan tanto de esto como ellos.

---

---

Al **Dr. José Ramón Hernández Bello**, médico, compañero y amigo, quien ha colaborado inestimablemente a mejorar la calidad del trabajo y a resolver las mil dudas informáticas.

A **Paco**, Bibliotecario del Hospital Juan Ramón Jiménez, quien me ha ayudado y hecho compañía en esas horas interminables de estudio en la biblioteca.

A los **miembros de la Sección de Neumología** que han colaborado en todo el proceso de elaboración de este trabajo de investigación.

A los **ciudadanos de Huelva**, quienes han sido la base de este trabajo. Les agradezco de todo corazón su colaboración desinteresada.

A **mi familia** de la que he estado alejado tanto tiempo por el trabajo.

A mi pareja, **Rosa...**

nunca conseguiré devolverte todo lo que me has dado: GRACIAS.

muxo, muxo, muxo...

---

# **PUBLICACIONES**

---



---

Como fruto del trabajo realizado en esta Tesis Doctoral se han publicado en distintas revistas los siguientes manuscritos:

1. Maldonado Pérez JA, Pereira Vega A, Sánchez Ramos JL, López Tierra G, Grávalos Guzmán J, Aguayo Canela M y Pujol de la Llave E. "Prevalence of inespecific bronchial hyperresponsiveness (HBI) among adolescent in the town of Huelva. Meeting: "Air pollution and health in the Mediterranean countries of Europe". Atenas, Octubre 1992
2. Grávalos Guzmán J, Pereira Vega A, Maldonado Pérez J.A., Ramos Sánchez J.L., López Tierra G. y Pujol de la Llave E. "Función pulmonar y síntomas respiratorios en niños de la ciudad de Huelva". An. Esp. Pediatr 1993; 39, S 55: 86-91
3. Grupo Español del "Estudio Europeo de asma" Prevalencia de síntomas relacionados con el asma en cinco areas españolas. Grupo Español del Estudio Europeo del Asma (ECRHS). Medicina clínica 1995; 104: 487-492
4. Pereira Vega A., Maldonado Pérez J.A., Sánchez Ramos J.L., Grávalos Guzmán, Pujol de la Llave E. y Gómez Entrena M. "Síntomas respiratorios en la población infantil". Archivos de Bronconeumología. 1995; 31 (8): 383-388
5. Pereira Vega A, Maldonado Pérez JA, Sánchez Ramos JL, Gómez Entrena M, Grávalos Guzmán J, Pujol de la Llave E. Factores de riesgo relacionados con síntomas respiratorios, hiperreactividad bronquial y atopia. Neumosur 1995; 7 (2): 77-82
6. Gómez Entrena M, Pereira Vega A, Maldonado Pérez JA, Sánchez Ramos JL, Grávalos Guzmán J, Delgado Fernández R. Síntomas respiratorios, prueba de metacolina y test cutáneos en población escolar. Neumosur 1997; 9 (3): 160-164.
7. Pereira Vega A, Sánchez Ramos JL, Maldonado Pérez JA, Ayerbe García R, Gómez Entrena M y Grávalos Guzmán J. Relación entre asma y marcadores de atopia en niños y adultos jóvenes. Archivos de Bronconeumología 1997; 33: 272-277

8. Pereira Vega A, Sánchez Ramos JL, Maldonado Pérez JA, Gil Muñoz FL, Sánchez Quiroga MA, Sánchez Rodríguez I, Ayerbe García R, Grávalos Guzmán J. Cambios en la prevalencia de síntomas de asma e hiperreactividad bronquial en el seguimiento de dos cohortes poblacionales de la ciudad de Huelva. *Neumosur* 2007; 19 (4): 188-196
9. Antonio Pereira Vega, José Luis Sánchez Ramos, José Antonio Maldonado Pérez, Inmaculada Sánchez Rodríguez, Francisco Luis Gil Muñoz y Domingo García Jiménez. Incidencia de Asma en dos etapas diferentes de la vida: niños y adultos jóvenes de la ciudad de Huelva *Archiv de Bonconeumol* 2008; Vol 44 (9) Septiembre in press

---

---

Comunicaciones a congresos relacionadas con el presente trabajo:

1. Pereira Vega A, Maldonado Pérez JA, Sánchez Ramos JL, Aguayo Canela M, Grávalos Guzmán J. Análisis de síntomas respiratorios en escolares adolescentes de la ciudad de Huelva. XVIII CONGRESO DE LA ASOCIACION DE NEUMOLOGOS DEL SUR (Neumosur). Lanzarote, Marzo 1992. Premiada con la BECA NEUMOSUR
2. Maldonado Pérez JA, Pereira Vega A, Sánchez Ramos JL, López Tierra G, Grávalos Guzmán J, Aguayo Canela M y Pujol de la Llave E. Prevalence of inespecific bronchial hyperresponsiveness (HBI) among adolescent in the town of Huelva. Meeting: "Air pollution and health in the Mediterranean countries of Europe". Atenas, Octubre 1992
3. Maldonado Pérez JA, Sánchez Ramos JL, Grávalos Guzmán J, Pereira Vega A, López Tierra G, Delgado Fernández R, Márquez Garrido M, López Fernández ML. Analysis of related factors to the prevalence of non-specific bronchial hyperresponsiveness (HBR) and chronic bronchial diseases in the town of Huelva. EC Respiratory Health Survey General Meeting. Lisbon, Portugal, December 1992
4. Sánchez Ramos JL, Maldonado Pérez JA, Pereira Vega A, Grávalos Guzmán J, López Tierra G, Delgado Fernández R, Márquez Garrido M, López Fernández ML. European Respiratory Health Survey in Huelva, Spain. General data. EC Respiratory Health Survey General Meeting. Lisbon, Portugal, December 1992
5. López Tierra G, .Pereira Vega A, Maldonado Pérez JA, Sánchez Ramos JL, Aguayo Canela M, Grávalos Guzmán.JA- Prevalencia de síntomas respiratorios en la población infantil de la ciudad de Huelva. X Reunión científica de la Sociedad Andaluza de Medicina Interna. Málaga, Octubre 1992.

- 
6. Sánchez Ramos JL, Maldonado Pérez JA, Pereira Vega A, López Tierra G, Grávalos Guzmán J. Prevalencia de sintomatología respiratoria en población escolar de la ciudad de Huelva. Jornadas de Salud Pública y Administración Sanitaria. Granada, Octubre 1992.
  7. López Tierra G., Maldonado Pérez J.A., Sánchez Ramos J.L., Pereira Vega A., Grávalos Guzmán J., Pujol de la Llave E. Estudio de Salud Respiratoria de Huelva: Prevalencia de sintomatología y análisis de variables epidemiológicas implicadas en niños y adultos. XIX Congreso Neumosur. Cádiz, Junio 1993
  8. Gómez Entrena M., Pereira Vega A., Maldonado Pérez J.A., Sánchez Ramos J., Grávalos Guzmán J. y Delgado Fernández R. Síntomas respiratorios, prueba de metacolina y test cutáneos en población escolar. XX Congreso Neumosur. Córdoba, Abril 1994. Neumosur; 6: 49-50
  9. Maldonado Pérez JA, Gómez Entrena M, Pereira Vega A, Sánchez Ramos JL, Grávalos Guzmán J y Márquez Garrido M. Bronquitis crónica, hiperreactividad bronquial y función pulmonar en adultos de la ciudad de Huelva. XXVII Congreso Nacional de la SEPAR. Oviedo, Junio 1994. Archivos de Bronconeumología 1994; 30(1):136
  10. Pereira Vega A, Maldonado Pérez JA, Sánchez Ramos JL, Gómez Entrena M. Relación entre asma y atopia en niños y adultos. XXII Congreso Neumosur. Huelva. Marzo 1996. Revista Neumosur 1996; 8 (1): 30.
  11. Pereira Vega A, Maldonado Pérez JA, Sánchez Ramos JL, Gómez Entrena M, Grávalos Guzmán J y Pujol de la Llave E. Factores de riesgo relacionados con síntomas respiratorios, hiperreactividad bronquial y atopia. XXI Congreso Neumosur. Cáceres, Marzo de 1.995. \* Premio Astra a la mejor comunicación sobre asma-hiperreactividad bronquial. Neumosur: 7; 44
  12. Maldonado Pérez J.A., Sánchez Ramos J.L., Pereira Vega A, Gómez Entrena M, Grávalos Guzmán J. Aspectos epidemiológicos del estudio de la curva dosis-respuesta a metacolina. XXVII CONGRESO SEPAR. Valencia, Junio 1995. Arch Bronconeumol 1995; 31 (supl 1): 63.
-

- 
13. Maldonado Pérez JA, Sánchez JL, Pereira Vega A, Pujol de la Llave E. Discriminatory capacity of the measurement method of the dose response curve to metacholine for respiratory symptoms in epidemiological studies. Annual Congress European Respiratory Society. Barcelona, Septiembre 1995
  14. Márquez Garrido M, Sánchez Ramos JL, Maldonado Pérez JA, Pereira Vega A, Delgado Fernández R. Rasgos de personalidad, atopia e hiperreactividad bronquial en escolares de Huelva. XXII Congreso Neumosur. Huelva. Marzo 1996
  15. García Jiménez JD, Pereira Vega A, Maldonado Pérez JA, Sánchez Ramos JL, Grávalos Guzmán J, Gómez Entrena M, Ayerbe García R, Huertas Cifredo C. Relación entre diagnóstico y tratamiento del asma en niños y adultos. XXIII Congreso Neumosur. Úbeda 10, 11 y 12 Abril 1997. Revista Neumosur 1997; vol 9 (1): 32.
  16. García Jiménez D, Pereira Vega A, Maldonado Pérez JA, Sánchez Ramos JL, Ayerbe García R. Relación entre atopia, IgE, síntomas respiratorios, hiperreactividad bronquial y asma en niños y adultos. Congreso Separ. Mallorca, Junio 1997. Archivos de Bronconeumología 1997; vol 33 (1): 66.
  17. Maldonado JA, Sánchez JL, Pereira A, García JD. Effect of the modified calculation of the slope of the dose-response curve of methacholine on its discriminatory ability for respiratory symptoms in children. Annual Congress of European Respiratory Society. Berlín (Germany). September 20-24, 1997. Abstract. Eur Respir J 1997; 10 (supl 25): 348s.
  18. Sánchez Ramos JL, Maldonado Pérez JA, Pereira Vega A, García Jiménez JD. "Relación entre contaminación ambiental, síntomas respiratorios e hiperreactividad bronquial en niños y adultos jóvenes de la ciudad de Huelva". XVI Reunión científica de la S.E.E. Sevilla, Octubre 1998.

- 
19. García Jiménez JD, A. Pereira Vega, R. Ayerbe García, JL. Sánchez Ramos, L. Palacios, JA. Maldonado Pérez. Incidencia de asma en adultos de Huelva Sección de Neumología y Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva. Congreso. Neumosur 2001.
  20. García Jiménez D, Pereira Vega A, Ayerbe García R, Sánchez Ramos JL, Senin Boza y Maldonado Pérez JA. Incidencia de Asma en Adolescentes y adultos jóvenes de Huelva. XXXIV Congreso Separ 2001
  21. Sánchez Rodríguez I, J. L. Sánchez Ramos, A. Pereira Vega, J. A. Maldonado Pérez, L. Palacios Rodríguez, D. García Jiménez. Incidencia de asma en dos etapas diferentes de la vida. Sección de Neumología y Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva. Neumosur 2002; 14(1): 46.
  22. Sánchez Ramos JL, D. García Jiménez, A. Pereira Vega, J.A. Maldonado Pérez, I. Sánchez Rodríguez y L. Palacios Gómez. Utilidad clínica y epidemiológica de diversos métodos de valoración de la prueba de provocación bronquial con metacolina. Sección de Neumología. Hospital Juan Ramón Jiménez. Universidad de Huelva. Congreso SEPAR 2002.
  23. Sánchez Rodríguez I, Sánchez Ramos JL; Pascual Orts LM; Maldonado Pérez JA; Pereira Vega A; Márquez Pérez J. Percepción de broncoconstricción y manifestación de síntomas respiratorios en una muestra de población general Congreso Neumosur. 2003.
  24. Pascual Orts LM, Sánchez Rodríguez, I, Sánchez Ramos, JL, Maldonado Pérez JA, Pereira Vega A, Carmona Márquez J Manifestaciones de síntomas respiratorios y actitudes hacia la contaminación Universidad de Huelva (Departamento de Psicología y Estadística). Sección de Neumología. Hospital Juan Ramón Jiménez (Huelva). Congreso SEPAR. 2003.

25. Relación entre concentración de ácaros en domicilio y síntomas respiratorios, hiperreactividad bronquial y marcadores de atopia. Sánchez Rodríguez I, Sánchez Ramos JL, Pereira Vega A, Maldonado Pérez JA. Sección de Neumología del Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva. Congreso Neumosur. 2004.
26. Concordancia entre diagnóstico clínico y epidemiológico de asma. Sánchez Ramos, J.L, Pascual Orts, L.M., Carmona Márquez, J., Pereira Vega, A, Maldonado Pérez, J.A. Congreso SEPAR. 2004.
27. Cambios en la prevalencia de síntomas de asma e hiperreactividad bronquial en la ciudad de Huelva. Sanchez Rodríguez I, Pereira Vega A, Sanchez Ramos JL, Maldonado Perez JA, Sanchez Quiroga MA, Palacios Gomez L, Grávalos Guzman J, Ayerbe García R. XXXII Congreso Neumosur. 2006.



---

# ÍNDICE

---

---

---

---

<b>ÍNDICE.....</b>	<b>- 1 -</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>- 5 -</b>
1.1 EPIDEMIOLOGÍA DEL ASMA.....	- 7 -
1.1.1 <i>Conceptos generales</i> .....	- 7 -
1.1.2 <i>Definición de asma desde el punto de vista epidemiológico</i> .....	- 9 -
1.1.3 <i>Estudios sobre síntomas respiratorios: Cuestionarios</i> .....	- 11 -
1.1.4 <i>Estudios de función pulmonar</i> .....	- 14 -
1.1.4.1 <i>Análisis de la Hiperreactividad Bronquial</i> .....	- 14 -
1.1.4.2 <i>Estudios que investigan la atopía</i> .....	- 17 -
1.1.4.3 <i>Relación entre Síntomas Respiratorios, HB y Atopía</i> .....	- 20 -
1.2 ESTUDIOS DE PREVALENCIA DE ASMA.....	- 25 -
1.3 ESTUDIOS DE INCIDENCIA DE ASMA .....	- 33 -
1.4 FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL ASMA .....	- 39 -
1.4.1 <i>Factores Genéticos</i> .....	- 39 -
1.4.2 <i>Antecedentes familiares de atopía y otros</i> .....	- 42 -
1.4.3 <i>Género</i> .....	- 44 -
1.4.4 <i>Factores Ambientales</i> .....	- 45 -
1.4.4.1 <i>Infecciones respiratorias</i> .....	- 45 -
1.4.4.2 <i>Tabaquismo y asma</i> .....	- 46 -
1.4.4.3 <i>Contaminación ambiental</i> .....	- 47 -
1.4.4.4 <i>Dieta</i> .....	- 49 -
1.4.4.5 <i>Alergenos domésticos</i> .....	- 50 -
1.4.5 <i>Resumen</i> .....	- 52 -

---

---

---

1.5 EL ASMA EN HUELVA.....	- 53 -
1.5.1 Antecedentes generales.....	- 53 -
1.5.2 Estudios epidemiológicos de enfermedades respiratorias en la ciudad de Huelva.....	- 54 -
1.5.3 European Community Respiratory Health Survey.(ECRHS).- Al inicio del estudio: Adultos de 20 a 44 años-.....	- 56 -
1.5.4 Estudio de las Enfermedades Respiratorias de Huelva. Niños que al inicio del estudio tenían entre 11 y 16 años.....	- 66 -
1.5.5 Estudios que comparan nuestras poblaciones de niños y adultos..	- 68 -
-	
1.5.6 ECRHS III.....	- 75 -
<b>OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....</b>	<b>- 77 -</b>
2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	- 79 -
<b>MATERIAL Y METODO.....</b>	<b>- 81 -</b>
3. METODOLOGÍA.....	- 83 -
3.1 Diseño.....	- 83 -
3.2 Primer corte transversal.....	- 84 -
3.3 Segundo corte transversal.....	- 87 -
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>- 91 -</b>
4. RESULTADOS.....	- 93 -
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>- 117 -</b>
5. DISCUSIÓN.....	- 119 -
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>- 133 -</b>
6. CONCLUSIONES.....	- 135 -
<b>ANEXO.....</b>	<b>- 136 -</b>
7. ANEXO.....	- 138 -
CUESTIONARIO SCREENING DE SÍNTOMAS EN NIÑOS.....	- 138 -
TABLA RESUMEN DE LAS PREGUNTAS DEL CUESTIONARIO LARGO.....	- 139 -
AREA METROPOLITANA DE HUELVA .ZONAS DE CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA.....	- 141 -
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>- 143 -</b>
8. BIBLIOGRAFIA.....	- 144 -

---

---

# **1. INTRODUCCIÓN**

---

---

---

## **1.1 Epidemiología del asma.**

### **1.1.1 Conceptos generales**

El asma bronquial es una enfermedad crónica de dimensión global. Se estima que hay unos 300 millones de afectados en el mundo. Los países registran prevalencias diversas, y éstas según los datos más recientes, parecen estar en aumento. Los costes generados del tratamiento y control son elevados, pero aún lo son más si no se actúa sobre la misma.

En 1993 la Organización Mundial de la Salud en colaboración con el National Heart, Lung and Blood Institute llegaron a un acuerdo de hacer un documento consenso sobre las estrategias a seguir en el manejo y prevención del asma (GINA). A este documento se le llamó “Estrategia Global del Asma”<sup>1</sup> El asma es el resultado de una interacción de una base genética y un componente medioambiental. Es por esto, por lo que se hace una definición descriptiva basada en las consecuencias funcionales de la inflamación de la vía aérea. La última revisión define al asma como: *“una inflamación crónica de las vías aéreas en la que desempeñan un papel destacado determinadas células y mediadores”*. De esta forma, se insiste en la importancia de un tipo especial de inflamación (en la que intervienen fundamentalmente linfocitos Th2, mastocitos, eosinófilos y diversos mediadores, entre los que están adquiriendo cada vez mayor importancia las citoquinas<sup>2</sup>) y el remodelado bronquial, esencial en el mantenimiento de la cronicidad de la enfermedad. Dicha inflamación se asocia a la presencia de hiperreactividad bronquial (HB) que produce episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos, particularmente durante la noche o madrugada. Estos episodios se asocian generalmente con un mayor o menor grado de obstrucción al flujo aéreo a menudo reversible de forma espontánea o tras tratamiento.

Se ha tomado esta definición operativa y adaptada al propósito al que va dirigida, consiguiéndose un consenso sobre la misma, ya que se hace complejo

---

---

y difícil definir ASMA, cuando la expresión de esta enfermedad es tan variada a lo largo de su historia natural. Se ha tenido en cuenta la combinación del papel central de la inflamación en la patogénesis de la enfermedad, la hiperreactividad bronquial, la variabilidad de la función pulmonar y las características clínicas de los síntomas

---

### 1.1.2 Definición de asma desde el punto de vista epidemiológico

Se han utilizado diferentes criterios para establecer una definición epidemiológica de asma, no existiendo un consenso, ni patrón oro para la misma. Encontramos estudios que consideran ASMA si existe la presencia de ciertos síntomas como el “haber tenido sibilancias en los últimos 12 meses”<sup>3</sup>; otros estudios la definen como, el “haber sido diagnosticado de asma por un médico”<sup>4</sup> o bien, referir “haber tenido asma alguna vez”. De esta forma observamos que la definición de asma en estudios epidemiológicos no es siempre obvia ni está claramente protocolizada, por lo que muchos de los resultados contradictorios obtenidos se pueden atribuir a diferencias en la definición de fenotipo.

A los estudios epidemiológicos de asma se le añaden aún más complicaciones. La información recogida suele obtenerse mediante cuestionarios, estando por tanto sujeta a un cierto grado de subjetividad. Además, respecto a los mismos, hay una gran variabilidad entre los cuestionarios de síntomas, maneras distintas de aplicación de éstos y métodos diversos de selección de muestras.

Otros estudios requieren además alguna prueba objetiva de asma (test de provocación bronquial mediante metacolina o mediante prueba de esfuerzo), especialmente para demostrar una de las características del asma, la hiperrespuesta bronquial (HB). Sin embargo, la definición actualmente más aceptada incluye los dos aspectos comentados, se requiere tanto “la presencia de síntomas sugestivos de asma en el último año, como la demostración de HB.”<sup>56</sup>

Por otra parte, se considera prevalencia a la proporción de individuos de una población que presentan el evento en un momento, o período de tiempo, determinado. Evidentemente en ella influyen la velocidad de aparición del evento (incidencia) y su duración. En el caso del asma, hay diversas situaciones que dificultan su determinación:

---

1.- La historia natural del asma es variable. Suelen existir periodos de tiempo sintomáticos que se intercalan con períodos asintomáticos. Es por ello por lo que se suelen recoger los síntomas durante un periodo determinado de tiempo, habitualmente 12 meses. También en ocasiones, se intercalan periodos asintomáticos de años antes de empezar de nuevo con la sintomatología.

2.- Aunque ha sido un avance el considerar el asma desde el punto de vista epidemiológico, y esto bajo un aceptable consenso, exigiendo tanto la presencia de síntomas como la de una medida objetiva de la HB, hacen que existan aspectos no del todo aclarados. Autores insisten en que no existe concordancia entre el hecho de tener síntomas sugestivos de asma (sibilancias, tos, despertares nocturnos, opresión torácica, etc...) y las medidas objetivas de HB<sup>7</sup>.

3.- Como se ha mencionado anteriormente, en los estudios epidemiológicos se usan los cuestionarios para obtener información sobre asma, y nos informan si los sujetos de estudio han tenido síntomas de asma alguna vez o si han sido diagnosticados de asma por algún médico. Esta información puede ser enturbiada por diferentes factores, de este modo, la prevalencia de los síntomas referidos o del diagnóstico de asma se relaciona con la alta concienciación de esta patología que presenciamos en las últimas décadas debido a la amplia divulgación de la enfermedad y la publicidad de los nuevos tratamientos. En Escocia Devenny et al encontró que la proporción de niños que refirieron tener síntomas de asma y fueron diagnosticados de ésta, se incrementó desde un 28% en 1964 a un 64% en 1999. Este incremento es atribuible a los cambios metodológicos de diagnóstico<sup>8</sup>.

No hay instrumentos que puedan ser usados para identificar con certeza los pacientes que padecen asma. El asma es un diagnóstico clínico realizado por los médicos en base a la historia clínica del paciente, la exploración física, la valoración de la reversibilidad de la obstrucción de la vía aérea y la exclusión de otras patologías que se expresan clínicamente igual.

---

### 1.1.3 Estudios sobre síntomas respiratorios: Cuestionarios

La mayoría de los estudios epidemiológicos en el asma confían en el autodiagnóstico de asma por el paciente. No hay preguntas estandarizadas que se puedan realizar para confirmar el diagnóstico. Los cuestionarios usados varían de país a país, a pesar de realizar traducción y retrotraducción, lo cual hace más difícil interpretarlos y generalizar los resultados. Existen tres cuestionarios de síntomas de asma que habitualmente son utilizados en estudios epidemiológicos en adultos: MRC<sup>9</sup>(Medical Research Council), ATS-DLD<sup>10</sup> (American Thoracic Society) e IUATLD ( International Union Against Tuberculosis and Lung Disease)<sup>11</sup> Los tres han demostrado ser repetibles y válidos, y se correlacionan con la hiperreactividad bronquial inespecífica.

Los cuestionarios de síntomas respiratorios utilizados en la mayoría de estudios tienen su origen en el desarrollado por la (IUATLD)<sup>12</sup> Este cuestionario fue diseñado para el estudio de asma. Lo que intenta es saber si los síntomas respiratorios predicen la HB. Los síntomas incluidos fueron los siguientes: sibilancias, despertares nocturnos con disnea, disconfort torácico, trastornos respiratorios tras la exposición a alérgenos ambientales y síntomas respiratorios no específicos de problemas respiratorios. Su validez y reproducibilidad ha sido ampliamente demostrada.<sup>13</sup>

Durante la década de los 90 se pusieron en marcha dos estudios multicéntricos en los que se estandarizaron los cuestionarios. Estos dos estudios fueron: El Estudio Europeo de Salud Respiratoria (ECRHS)<sup>14</sup> diseñado para el estudio de una población de adultos jóvenes, y en nuestro caso también a una población infantil de 11-16 años, y el Estudio Internacional de Asma y Alergia en Infancia (ISAAC)<sup>15</sup>, diseñado para el estudio de población infantil con dos grupos de edad 6-7 años y 13-14 años.

Los cuestionarios han sido desarrollados para ser utilizados en estudios multicéntricos. Se han testado su comprensibilidad y su capacidad de traducción y retro-traducción. Se suelen enviar por correo postal y son auto-administrados, por lo que no es necesaria la ayuda de entrevistadores.

---

Existen cuestionarios cortos y largos, siendo los dos extremadamente útiles. En los estudios multicéntricos se utiliza inicialmente el cuestionario corto o de screening para obtener la información primordial para la que ha sido diseñado el estudio. Con posterioridad se realizará un cuestionario largo, éste nos facilitará los datos que completaran la información inicial. Un ejemplo es el caso del estudio ECRHS. Dicho cuestionario ampliado se realizó a una submuestra de la población inicialmente estudiada, y gracias al mismo se obtuvo una información adicional que nos permitió alcanzar una serie de objetivos más específicos, éstos son difíciles de llegar en caso de muestras de poblaciones grandes. Estos cuestionarios deben ser administrados por entrevistadores entrenados.

Las preguntas que aparecen en los cuestionarios versan sobre:

- a) Síntomas respiratorios e historia médica
- b) Status social y ocupación
- c) Tabaquismo
- d) Cuestiones sobre medicación y uso de recursos sanitarios
- e) Medioambiente en el hogar

Para nuestro estudio, el cuestionario fue modificado del utilizado en el estudio del ECRHS I. Todas las preguntas fueron obtenidas del cuestionario sobre síntomas bronquiales de la IUALTD. La versión castellana se ha elaborado mediante el método de traducción-retrotraducción de la versión original inglesa.<sup>16</sup> En nuestro caso, el cuestionario lo realizaban los alumnos en colaboración con sus padres y recogía preguntas sobre la presencia de sibilancias en los últimos 12 meses, despertares por falta de aire u opresión nocturna, tos nocturna y/o habitual, haber padecido ataques de asma, haber tomado medicación para el asma en los últimos 12 meses, existencia de rinitis y datos de filiación incluyendo tiempo de residencia en la ciudad.

Nosotros consideramos sintomático a todo individuo que hubiera contestado afirmativamente a alguna de las preguntas sobre: 1) despertarse por la noche a causa de un ataque de falta de aire durante el último año; 2)

---

---

presentar algún ataque de asma en el último año, o 3) estar tomando actualmente algún tratamiento para el asma. La elección de estas preguntas se realizó tras valorar los estudios publicados, confirmando la concordancia entre las mismas y la medida objetiva de la HB<sup>17</sup>. Existen otros autores que utilizan otras definiciones, Zhong et al deducen tras su estudio, que la pregunta haber tenido asma alguna vez, es la que más se relaciona con la HB y su severidad<sup>18</sup>. Así hay otros estudios que incluso, discuten la validez de la información obtenida para discriminar los sujetos que tendrán HB<sup>19</sup>.

---

---

## 1.1.4 Estudios de función pulmonar

### 1.1.4.1 Análisis de la Hiperreactividad Bronquial

La hiperrespuesta bronquial inespecífica se consideró, durante algún tiempo, como característica fenotípica patognomónica del asma. La inclusión de su estudio en los algoritmos diagnósticos ha permitido a los clínicos disponer de una herramienta objetiva para la confirmación de la enfermedad en un paciente con síntomas compatibles con asma y función pulmonar normal.

La provocación bronquial es una prueba específica realizada por personal altamente cualificado y que se realiza en la mayoría de los laboratorios de función pulmonar. Es utilizada bien como herramienta de investigación o como prueba diagnóstica.

La hiperrespuesta bronquial es el resultado de la inestabilidad del tono muscular de las vías aéreas, por la que los bronquios se estrechan con facilidad y de manera exagerada a concentraciones variables de estímulos físicos, químicos o biológicos<sup>20</sup>. En los asmáticos, la inhalación de un estimulante colinérgico produce la caída progresiva del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1). La respuesta bronquial puede valorarse utilizando diferentes estímulos. Habitualmente se usan fármacos parasimpaticomiméticos que estimulan los receptores colinérgicos de la vía aérea provocando broncoconstricción. El más utilizado es la Metacolina. Esta sustancia es comparable a efectos prácticos y clínicos con la histamina<sup>17</sup>. La diversidad metodológica en la elección de agentes broncoconstrictores y en la determinación de la respuesta es amplia, si bien la metacolina, como estímulo broncoconstrictor y por tanto modificador del FEV1 como indicador de la respuesta, es la más usada. La utilización de ésta en los estudios epidemiológicos ha sido amplia desde inicios de la década de los 90. A pesar de ser una medida objetiva presenta una falta de especificidad, esto junto a las dificultades metodológicas en la medición y en la expresión de sus resultados no totalmente resueltos, por no hablar de la arbitrariedad con que se establece un resultado “positivo”, hace que su utilidad en el análisis epidemiológico esté

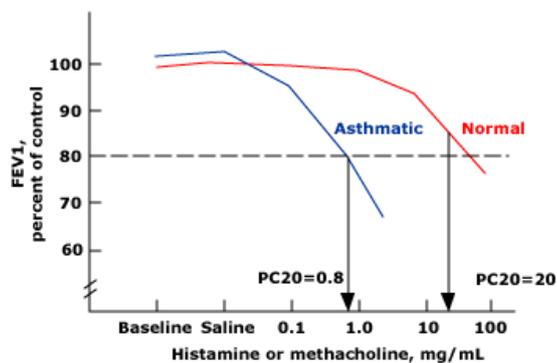
---

---

---

aún en discusión. Hay muchos aspectos de la provocación bronquial que son controvertidos, y esto se debe a que encontramos una gran variabilidad en la metodología de la prueba. Por este motivo, más que en ninguna otra prueba pulmonar, es importante evitar posibles elementos de confusión, tanto en su realización como en la interpretación de los resultados. En la mayoría de estudios publicados se determina la caída del 20% del FEV1 con la inhalación de dosis crecientes de Metacolina. Si se consigue este objetivo se considera un resultado positivo para HB.

Figura I. Caída de FEV1 con inhalación de metacolina. (Tomado de uptodate)



Otro método de valoración de broncoconstricción pulmonar es la inducción de la misma por el ejercicio. Consiste en la realización de un esfuerzo mediante carrera continua o bicicleta durante 6 minutos a una frecuencia cardíaca submáxima del 85%. Se considera positiva si existe una caída del 20% o más del FEV1 o pico flujo con respecto a la determinación basal. Este test es ampliamente usado en niños, aunque presenta menor sensibilidad que el test de metacolina<sup>21</sup>. Cuando se realiza el test de esfuerzo a la población general encontramos una broncoconstricción que varía del 7 al 20%<sup>22</sup>. La misma prueba en individuos con síntomas de asma puede llegar al 80% de positividad de HB<sup>23</sup>. Busquets et al realizaron test de esfuerzo a 2840 niños pertenecientes al estudio ISAAC para valorar la HB. Se consideró positiva la prueba si existía una caída del  $\geq 15\%$  del pico flujo. El 11% de los niños presentaron HB y de éstos el 9% presentaban síntomas de asma<sup>24</sup>. Estos datos se corresponden con otros estudios que presentan prevalencias similares de HB, como las

---

obtenidas en Nueva Zelanda<sup>25</sup> en niños de 12 años con un 12 %, o en Copenhague<sup>26</sup> en niños de 7-16 años con un 6% de positividad.

Otros métodos de valoración de la HB son los siguientes: Ventilación isocápnica con aire frío o aire seco e inhalación de solución osmótica. Estos necesitan una infraestructura especial en el laboratorio de función pulmonar y al ser tan inusuales no se van a comentar.

Como se citó anteriormente, las pruebas que detectan la hiperrespuesta bronquial, además de todas sus aplicaciones clínicas, constituyen una herramienta de investigación extremadamente útil. Pueden ser usadas para estudiar y caracterizar una población de individuos, analizando la incidencia de hiperrespuesta. También proporciona una forma de investigar la etiología del asma, al aportar una medida objetiva y cuantificable de la enfermedad y un marcador indirecto de inflamación.

Nuestro grupo ha estudiado los datos de la muestra española del ECRHS, siendo ésta la de mayor tamaño de cuantas se han dedicado a profundizar en este tema. Con ella se han revisado los procedimientos más habituales de valoración, la PD<sub>20</sub>, la pendiente de O'Connor, la pendiente obtenida mediante regresión lineal y el área bajo la curva dosis-respuesta como índices que resumen individualmente la respuesta bronquial a la metacolina. El área bajo la curva dosis-respuesta, que parecía en desuso, aunque no existen grandes diferencias entre los índices, reúne la mejor combinación de propiedades discriminativas y de simetría en la distribución, incluso mejor que la pendiente de O'Connor, que es la mejor valorada habitualmente en los estudios epidemiológicos.<sup>27</sup>

---

### 1.1.4.2 Estudios que investigan la atopia

El asma bronquial puede tener un origen alérgico o no alérgico. Se define la **alergia** como “la constelación de signos y síntomas en la cual la reacción inmunológica alterada entre la sustancia extraña [Antígeno (Ag) o alérgeno] y el anticuerpo (Ac) o linfocitos sensibilizados juegan un papel importante y se traduce en la clínica por reacciones patológicas ante la exposición subsiguiente del huésped sensibilizado a un Ag en particular”. También se puede definir como la “respuesta exagerada ante diversos estímulos” que se puede manifestar en distintos órganos: dermatitis, asma, rinitis y conjuntivitis alérgica, urticaria y alergia intestinal. Es el factor más importante que predispone a la aparición de asma y rinitis, y se considera un factor fundamental para ambas enfermedades.

La **atopia**<sup>28</sup> se define como la “predisposición genética a producir cantidades anormales del anticuerpo IgE en respuesta a la exposición a alérgenos (Ag que produce una reacción alérgica clínica)” aunque ello no implica obligatoriamente el cuadro clínico. El origen alérgico, del asma y la rinitis, es más frecuente en los niños<sup>29</sup>, siendo el asma alérgico en niños y adultos respectivamente del 85% y del 45%. Los neumoalérgenos más frecuentemente implicados en ambas enfermedades son los ácaros, pólenes, hongos y epitelios de animales domésticos.

Nos debe hacer pensar en la atopia como factor etiológico en las enfermedades cuando surgen diversos datos clínicos de la historia, como la periodicidad estacional o la aparición de síntomas en determinadas circunstancias (contacto con alérgenos). Esto obligaría al intento de la demostración del estado alérgico (personalidad alérgica) mediante la observación de eosinofilia (sanguínea o en secreciones), IgE total (IgEt) y/o estudio de Phadiatop, y el posterior intento de la demostración del alérgeno causal (IgE específicas y/o Test cutáneos). La sensibilización alérgica y la posterior exposición al alérgeno se ha considerado un factor de riesgo mayor

---

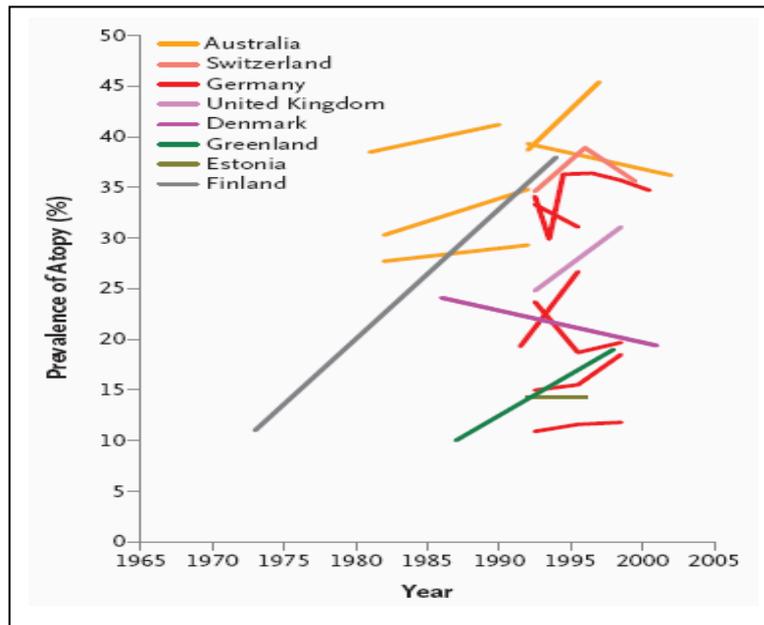
para asma, estimándose que el riesgo de padecer asma se incrementa entre 10 y 20 veces<sup>30</sup>.

La atopia es valorada en los estudios epidemiológicos por tres métodos: test cutáneos, niveles de IgE y eosinofilia en sangre. Los niveles de IgE parecen estar en estrecha relación con asma y con la HB, estando o no presente el asma. En un estudio de 2657 pacientes, la prevalencia de asma estaba estrechamente relacionada con el nivel total de IgE y los test cutáneos<sup>31</sup>. En Nueva Zelanda se evaluaron a 562 niños de 11 años de edad, a los cuales se les realizó un cuestionario de síntomas, test de metacolina, y medición de niveles de IgE en sangre. La prevalencia de síntomas de asma y grado de HB tenían una estrecha relación con los niveles de IgE<sup>32</sup>. Así, aquellos con valores elevados, por encima de 100, presentaban más grado de HB y eran más sintomáticos. Otro estudio de los mismos autores encontró que los sujetos sensibilizados a los ácaros y al gato eran los factores de riesgo más importantes para desarrollar asma y/o HB<sup>33</sup>. Aun así, hoy día no se sabe que factores causan asma en personas con atopia o que factores causan atopia en personas con asma<sup>34</sup>. El estado atópico se modifica en el tiempo, esto se ha demostrado en diferentes estudios de seguimiento de pacientes<sup>35</sup>. Así, estos cambios están en relación con el inicio de la atopia. Si ésta es adquirida antes de los 12 años, parece ser un factor de riesgo para presentar asma alérgico en la adolescencia.<sup>36</sup>

Los cambios en la prevalencia de atopia han sido diferentes según los países y las décadas. Antes de los años 90, parecía claro un incremento de atopia y a partir de dicha década las tendencias indican haber un plateau o decrecimiento en dicha prevalencia. Hay países en los que el asma asociado a procesos alérgicos ha aumentado más que el asma no alérgico<sup>37</sup> y en otros ha aumentado de forma similar.<sup>38</sup>

---

Figura II. Podemos ver el siguiente gráfico que muestra los cambios de prevalencia de atopia en niños y adultos jóvenes. (Obtenido de NEJM)



Cambios en la prevalencia de atopia en países occidentales a los largo de los años.

---

### 1.1.4.3 Relación entre Síntomas Respiratorios, HB y Atopia.

Los estudios epidemiológicos se han utilizado ampliamente para la investigación de diversos aspectos sobre el asma bronquial. En dichos estudios, se realizan tanto análisis de cuestionarios como medidas objetivas de la HB<sup>39</sup> y test cutáneos<sup>40</sup>. Aunque existe una evidente asociación entre síntomas respiratorios (SR), HB y atopia, estas situaciones no son sinónimas ya que, como señalan Burney et al,<sup>41</sup> existen sujetos con síntomas respiratorios sin HB, o hiperreactivos asintomáticos. Del mismo modo, Peat et al<sup>42</sup> señalan que un 2% de no atópicos, tienen síntomas de asma e HB, así como un tercio de atópicos no presentan síntomas. Todo ello nos induce a pensar que, aunque relacionados, estamos hablando de tres hechos diferentes. Las personas con HB asintomática tienen una disminución de la función pulmonar más rápida que la población normal y esta caída acelerada puede asociarse con un mayor riesgo de desarrollar asma en el futuro<sup>43</sup>. Hasta la mitad de los sujetos con HB asintomática presentan síntomas de asma años más tarde<sup>44</sup>. Algunos sujetos con síntomas de asma pueden evolucionar a pacientes asintomáticos con HB persistente.

Como consecuencia del incremento detectado en la prevalencia del asma, se están realizando múltiples estudios que intentan analizar los posibles factores de riesgo, tanto genéticos como ambientales, implicados en su desarrollo. Diversas situaciones se han considerado como factores de riesgo de asma bronquial, definiendo a dicha enfermedad como la presencia de sibilancias<sup>3</sup>, sibilancias más HB<sup>6</sup> o diagnóstico previo de asma realizado por un médico<sup>18</sup>, entre otras. Esta ausencia de una definición consensuada del asma, puede inducir a encontrar diferentes prevalencias de la misma según el método empleado y, posiblemente podría variar el estudio de los factores de riesgo implicados en los diferentes aspectos de esta apasionante enfermedad.

Un primer paso, y de gran utilidad, en los estudios epidemiológicos es la aplicación de cuestionarios, fundamentalmente, porque permiten estudios

---

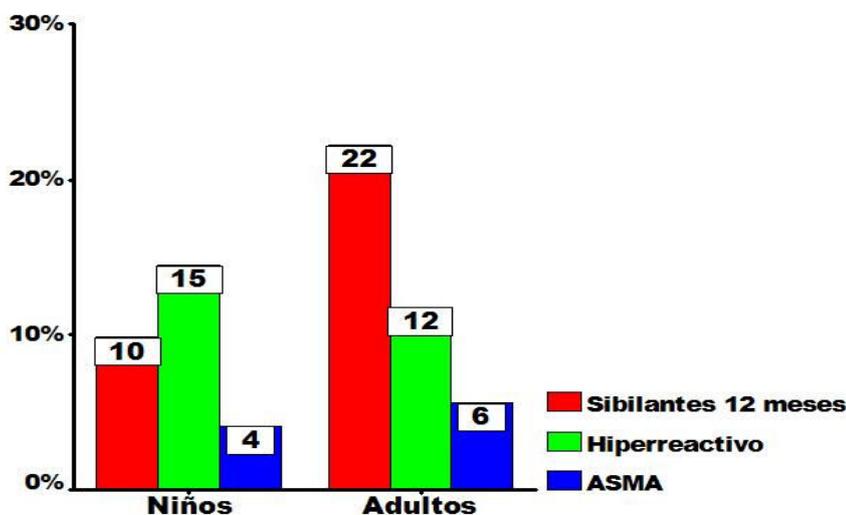
---

amplios de población, unificación de criterios y comparación de los datos obtenidos entre las mismas. Hay autores como Dales et al<sup>19</sup> que consideran que la información de los cuestionarios no es adecuada para discriminar entre sujetos que tendrán o no HB, de igual forma, que el hecho de tener o no HB tampoco nos discierne si tendrá o no síntomas respiratorios<sup>45</sup>

Pereira et al<sup>46</sup> estudia la relación de asma bronquial definida como SR y HB al igual que realizan otros autores<sup>32</sup> y la atopia evaluada mediante el valor de la IgE total y los test cutáneos. Estos datos son los obtenidos del ECRHS y del Estudio de Enfermedades Respiratorias de la ciudad de Huelva y se comparan las dos poblaciones en estudio, es decir adultos jóvenes y adolescentes.

Como observamos en la siguiente gráfica los niños eran más hiperreactivos que los adultos (15 versus 12%), sin embargo las sibilancias eran más prevalentes en los adultos (22 vs. 10%). Encontrando un 4.1% (IC95%: 2.7-6.1%) de niños con asma y un 5,7% (IC95%: 3.2-9.7%) de adultos. Definiendo asma<sup>6</sup> como la presencia de sibilancias en los últimos 12 meses y HB.

Figura III. Prevalencias de sibilancias, HB y asma.



Prevalencia de sibilancias en los últimos 12 meses, HB y asma  
(Sibilancias + HB) en niños y adultos

---

Quizás el tabaco sea un factor decisivo en este hecho, ya que podría incrementar el riesgo de presentar sibilancias (y otros síntomas) sin que en estos adultos, relativamente jóvenes (20 a 44 años), tenga influencia decisiva sobre la HB, hecho que sí ocurre en adultos de mayor edad.

Entre los marcadores de atopia estudiados, los TC se relacionaron con el asma (sibilantes + HB) de forma más evidente en los niños. Entre los adultos, el marcador que más se relacionó fue la IgEt. En esta gráfica se evidencia la prevalencia de atopia en niños y adultos.

Figura IV. Prevalencia comparativa de atopia.

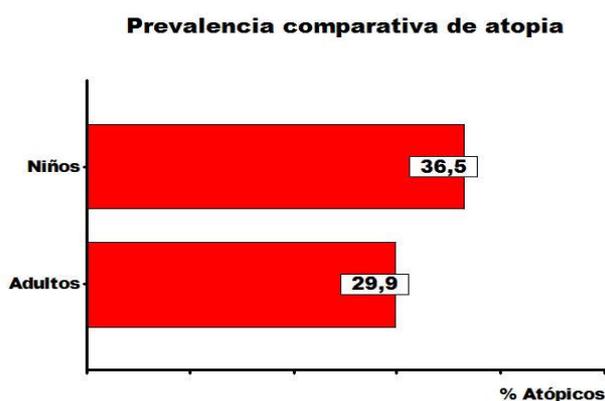
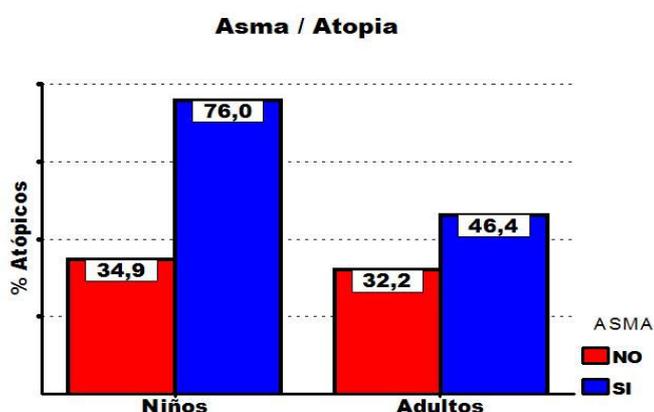


Figura V. Relación entre atopia y asma en niños y adultos.



---

La prevalencia de test cutáneos positivos fue mayor en niños asmáticos que en los no asmáticos (81% frente a 35%), mientras que en adultos no hubo diferencias.

La siguiente gráfica muestra la relación entre atopia e HB. Los niños mantienen una clara asociación entre HB y tener test cutáneos positivos, no ocurriendo esto en adultos.

Figura VI. Relación entre HB y atopia.

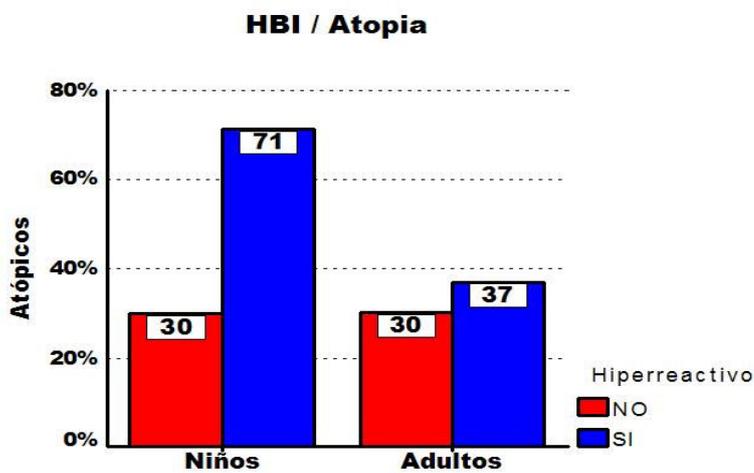
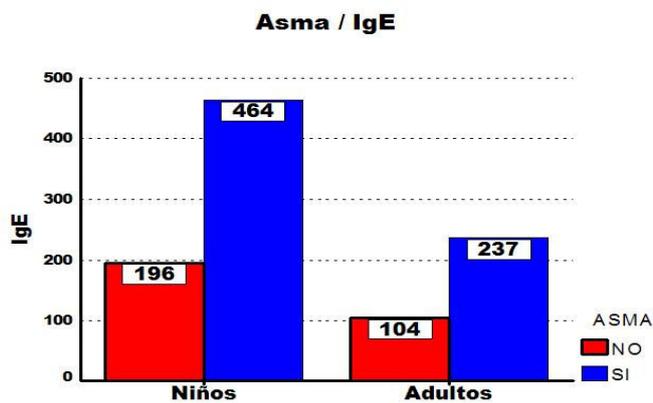


Figura VII. Relación entre IgE y asma.



---

En ambos grupos de estudio se determinó la Inmunoglobulina E total (IgEt). El valor medio de IgEt fue de 210,2 unidades internacionales (UI) /ml en los niños y 123,8 UI/ml en los adultos ( $p=0.001$ ). El valor de la IgEt que mejor discriminaba entre asmáticos y no asmáticos era de 145,4 UI/ml en los niños y de 96,6 UI/ml en adultos

Figura VIII. Capacidad discriminativa de IgEt para asma en niños y adultos



En ambos grupos, niños y adultos, encontramos que los valores de IgE son claramente superiores en los sujetos asmáticos.

Gómez Entrena et al<sup>47</sup> analizó en la ciudad de Huelva la relación entre los síntomas respiratorios, recogidos por cuestionarios de síntomas, y las diferentes pruebas objetivas de Asma. La población estudiada es la correspondiente al Estudio de Enfermedades Respiratorias de Huelva. Concluyen que el síntoma que más se relacionó con la HB, medida mediante el test de broncoprovocación con metacolina, tanto con la PD20 como con la pendiente (Pte), fue la presencia de sibilancias. También se relacionó con la anterior la disnea al ejercicio. Si consideramos exclusivamente la Pte, se añade a los citados síntomas el diagnóstico previo de asma. La atopia, medida por los test cutáneos, se relacionó con el diagnóstico previo de asma (OR 13.36), la falta de aire nocturna, la presencia de rinitis y sibilancias. La población estudiada presentaba una prevalencia de HB del 9.6%, un 38% de atopia y un 12% de los niños ya había sido diagnosticado previamente de asma. Todos estos datos son semejantes a los obtenidos en otros estudios<sup>21,40</sup>.

---

## **1.2 Estudios de prevalencia de asma**

En la actualidad existe un gran interés en realizar comparaciones internacionales de prevalencias de asma bronquial. Esto es debido a las crecientes evidencias que hay sobre el aumento de prevalencia de asma en la población. Las comparaciones entre los estudios de prevalencia de asma bronquial presentan un inconveniente muy común, el uso de diferentes metodologías empleadas por los diferentes autores, así como la falta de una definición clara de qué se considera asma bronquial. Durante los años ochenta, diversos estudios<sup>48 49</sup> hallaron un aumento en la prevalencia del asma bronquial. Este hecho no se explicaría por una mayor capacidad diagnóstica de la enfermedad y, para analizar este hecho, se empezaron a realizar diversos estudios epidemiológicos. En todos ellos se intentaban responder a los distintos interrogantes:

- a) ¿Existe un aumento real de la prevalencia de asma?
- b) ¿La prevalencia es similar en los distintos países?
- c) ¿Existe una serie de factores (factores de riesgo, genéticos o ambientales) que pudieran explicar las posibles diferencias encontradas?

Para responder a estas preguntas, evidentemente lo mejor sería hacer grandes estudios multicéntricos y con una metodología similar, que además de asegurarnos una validez interna adecuada nos permitieran realizar comparaciones fiables. Como resultado de ello, en los últimos años, se han realizado dos grandes estudios a nivel mundial: el Estudio Europeo de Salud Respiratoria<sup>14</sup> y el Estudio Internacional de Asma y Alergia en niños (International Study of Asthma and Allergy in Childhood –ISAAC-)<sup>15</sup>. Estos dos estudios, además, recogen dos poblaciones de diferente edad, adultos, inicialmente de 20 a 44 años (ECRHS), y niños de 12 a 15 años (ISAAC).

---

---

Huelva participó en el Estudio Europeo<sup>14</sup>, junto a otras cuatro ciudades de nuestro país, Albacete, Barcelona, Oviedo y Galdakao, estudiando desde 1991, una población que inicialmente tenía entre 20 y 44 años. Por otra parte, también se inició el estudio a una la población infantil<sup>50</sup> (11 a 16 años), incluso antes de la estandarización e inicio del ISAAC. Por ello, aunque con metodología no totalmente similar, también se pueden comparar los resultados con dicho estudio. En el estudio ISAAC, están incluidos los grupos de Almería y de Cádiz, junto con Bilbao, Valladolid, Barcelona y Cartagena<sup>51</sup>.

Evidentemente al estudiar la prevalencia de asma, un aspecto determinante es diferenciar por grupos de edad, por lo que vamos a tratar, por separado, niños y adultos.

#### Estudios en niños.-

A).- Estudio ISAAC<sup>15</sup>.- Este estudio incluye centros repartidos por prácticamente toda la geografía mundial: Estados Unidos de América, Canadá, Australia, Europa, Centroamérica y China. En España, empezó a realizarse en 1993, en las ciudades de Cartagena (centro coordinador), Barcelona, Valladolid, Bilbao, Pamplona y Castellón. Posteriormente se añadieron diversas ciudades, como Cádiz y Almería.

En la primera fase<sup>52</sup>, se cumplimentaron tres cuestionarios escritos (asma, rinitis, dermatitis) y un video-cuestionario (asma) por parte de niños de 13-14 años y de padres de niños de 6-7 años en número de 3.000 por cada grupo de edad en cada centro ISAAC. Posteriormente, en una segunda fase, en una muestra seleccionada, se recogerían datos objetivos de HB, planteándose inicialmente prueba de esfuerzo.

Los resultados muestran, al igual que en el estudio ECRHS, una diferente prevalencia entre los distintos países. De nuevo los países anglosajones

---

---

---

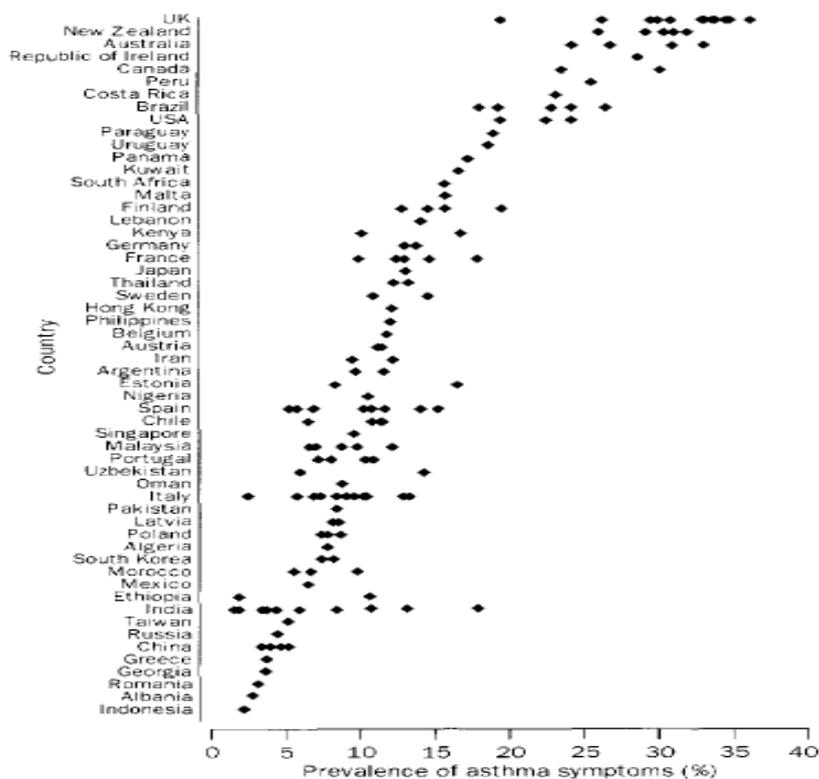
(Inglaterra, Nueva Zelanda, Australia), al igual que en el estudio de adultos, son los que tienen mayor prevalencia de síntomas asmáticos<sup>5</sup>. También se encuentran cifras muy elevadas en Centro y Sudamérica, hecho que también se puede estudiar en el ECRHS. La prevalencia en nuestro país de los síntomas sugestivos de asma es, en comparación con el resto de los países, al igual que en los adultos, de nivel medio – bajo. Respecto a la variabilidad dentro de España<sup>51</sup>, las cifras oscilaron entre el 5,5% de los niños que referían haber tenido sibilantes (últimos 12 meses) de Pamplona y los 15,4% en Cádiz. De nuevo, al igual que en el Estudio Europeo, los síntomas asmáticos son más frecuentes en Andalucía Occidental, en este caso Cádiz, que en el resto de las ciudades españolas estudiadas con un rango amplio de 3.5-8.4% en niños de 6-7 años y 5.5-14.6% en adolescentes de 13-14 años. En el caso de Almería, la prevalencia de síntomas asmáticos era media – baja. Aparecieron dos patrones de distribución de asma: uno propio de las regiones costeras-periféricas y otro característico del interior del país<sup>51</sup>. Los resultados de las pruebas objetivas (prueba de esfuerzo) mostraron en la ciudad de Barcelona una prevalencia de HB (caída del 15% FEM tras ejercicio) del 11%<sup>24</sup>. La fase II, en la que se incluye, además de cuestionarios, tests cutáneos, IgE y determinación de alérgenos domiciliarios. La medición de la HB se realizó en las ciudades de Cartagena, Valencia, Madrid y Almería<sup>53</sup>. En la fase III del estudio ISAAC<sup>54</sup>, utilizando el mismo protocolo y una población de los mismos rangos de edad, se encontró una prevalencia de 9.9% en el primer rango de edad y 10.6% en el segundo. Se mantienen las diferencias geográficas en las prevalencias de asma y un ligero aumento en la prevalencia de sibilancias en los últimos 12 meses en el 1º rango de edad<sup>55</sup>. Asher et al <sup>56</sup> demuestran que los países con prevalencia media-baja se incrementa la misma y aquellos con alta prevalencia de síntomas se mantienen igual. Cádiz no participó en esta segunda fase, se comenta por la proximidad geográfica con la ciudad de Huelva.

En los últimos años se han publicado datos correspondientes a la definición más actual de asma<sup>6</sup>. Así en San Sebastián, Oñate et al<sup>57</sup> encuentran una prevalencia de asma en niños (síntomas + HB medida por test de esfuerzo) del 6.5% y una prevalencia de HB del 23%. Román Piñana et al<sup>58</sup>

---

en una población de 8-15 años obtienen una prevalencia de asma (síntomas +HB) del 3.4% y una HB del 10.5%

Figura IX. Se observa la gran variabilidad de prevalencia mundial de asma



B).- Otros estudios.- En Huelva se empezó a estudiar en 1991, la prevalencia de síntomas relacionados con asma en todos los niños escolarizados de 6º, 7º y 8º de EGB (11 a 15 años)<sup>50</sup> y posteriormente se incorporó la metodología del ECRHS a esta población.<sup>46,59</sup> Se encontró que el 12% de los niños habían tenido sibilancias en el último año, un 14,2% tuvieron el tests de metacolina positivo y el 4,5% de éstos padecían asma bronquial (sibilancias en los últimos 12 meses y MT positiva). Los datos referentes a los síntomas respiratorios fueron muy similares a los indicados por el grupo de

---

Cádiz del ISAAC<sup>51</sup>, así como los referenciados en San Sebastian<sup>57</sup> y Mallorca<sup>58</sup>. Respecto a la HB, Bardagi et al<sup>21</sup>, utilizando el test de esfuerzo mediante carrera libre en niños de Mataró, menos sensible que la MT, encontraron un 8% de hiperreactivos, cifra inferior a nuestro 14,2% obtenido mediante la PD20 extrapolada. Así mismo, como hemos indicado previamente, el grupo de Barcelona del ISAAC, encontró un 11% de HB tras ejercicio.

### Estudios en adultos.-

#### A).- Estudio Europeo de Salud Respiratoria (ECRHS).-

Como resultado de este estudio, se ha obtenido una gran información que ha dado lugar a una abudantísima producción científica, como pocos estudios previos habían provocado. En resumen, podríamos comentar los siguientes aspectos:

1).- Hay claras diferencias en la prevalencia de asma entre los distintos países<sup>60</sup>. La prevalencia fue más elevada en Australia, Nueva Zelanda, Estados Unidos, Irlanda y Gran Bretaña, países de habla inglesa, y más baja en Islandia, Alemania e Italia. En Europa, la prevalencia fue mayor en el oeste, que en el este y sureste del continente. En España, y el resto de países mediterráneos, la prevalencia era media – baja.

2).- Dentro de un mismo país, en concreto en España, encontramos una gran variabilidad en los resultados<sup>61,62</sup>. Respecto a presentar síntomas sugestivos de asma, denominado grupo sintomático (GS), Huelva fue la ciudad con mayor prevalencia. Los síntomas relacionados con asma, síntomas recogidos en cuestionario, eran valorados si se contestaba afirmativamente a alguna de las siguientes preguntas:

- a) Haber tenido ataques de disnea nocturna,
- b) Tomar medicación para el asma
- c) Haber sido diagnosticado de ataques de asma por un médico.

---

Sin embargo, los resultados del estudio de la HB con metacolina, fueron llamativos, Huelva mostró cifras inferiores a las del resto de las ciudades españolas estudiadas. Como consecuencia de ello la prevalencia de asma, considerada como el hecho de presentar sibilancias e HB, se situaba en Huelva en el rango inferior de las ciudades españolas analizadas.

3).- Las causas de estas diferencias no están del todo claras pero parecen obedecer más a factores ambientales que genéticos. La teoría de la higiene<sup>63</sup> y los diversos estudios sobre los distintos factores de riesgo para síntomas respiratorios (SR), hiperreactividad bronquial (HB) o asma (A), así lo corroboran. Sobre este último aspecto, queremos reseñar la posibilidad de que los distintos factores de riesgo incidan de forma diferente sobre cada uno de los mismos ( SR, HB o Asma<sup>64</sup>).

Urrutia et al<sup>65</sup> publica en 2007 los cambios en la prevalencia de asma correspondiente al ECRHS-II<sup>66</sup>. Encuentran que existe un aumento de la prevalencia del diagnóstico de asma y de su tratamiento. Esto podría explicarse por que existe una mejor información sobre la salud en la población actual y hay una optimización del uso de los medios de comunicación y del conocimiento médico. En Huelva existe un aumento de la presencia de sibilancias aunque sin diferencias significativas con respecto a otros centros. No hay un aumento de los síntomas, excepto despertarse por la noche por falta de aire, ni de la combinación de diagnóstico de asma con la HB. Sí se halla una relación entre el hábito tabáquico y la presencia de síntomas respiratorios. Estos datos coinciden con los aportados en otros estudios europeos<sup>67</sup>. Pearce et al<sup>68</sup> observa un aumento en el diagnóstico de asma realizado por un médico del 3.4% al 9.3%, sin aumentar la prevalencia de síntomas.

B).- Otros estudios. El estudio IBERPOC<sup>69</sup> al estudiar una población de 40 a 69 años, cifra en un 4,9% la población que declaró haber sido diagnosticada de asma, con mayor prevalencia en las mujeres. En este sentido la conocida relación entre el sexo y la edad, con mayor prevalencia de asma en los niños y progresivo incremento de asma en la edad adulta de las mujeres,

---

podría influir en los resultados. En nuestro medio, y con metodología similar al ECRHS, la prevalencia de síntomas sugestivos de asma (GS) de Sevilla<sup>70</sup>, fue del 11,72%.

### Comparación de niños y adultos

Comparación ECRHS e ISAAC. Pearce et al <sup>71</sup> relacionan los resultados de ambos estudios encontrando una fuerte correlación, aunque con diferencias en los valores absolutos, entre los datos de prevalencia del ISAAC y del ECRHS. Los autores indican que este hallazgo, sugiere unos patrones de prevalencia internacional y que soporta la validez de ambos estudios. Sin embargo, a pesar de la elevada correlación y, aunque la razón no está clara, la prevalencia de “asma alguna vez” era claramente menor en el ECRHS que en el ISAAC. Como resumen se indica que ambos estudios proporcionan, por primera vez, respecto a síntomas sugestivos de asma, un patrón global de prevalencia de la enfermedad en niños y adultos.

Figura X. Obtenida de dicho estudio comparativo que muestra las prevalencias de asma en los dos estudios.

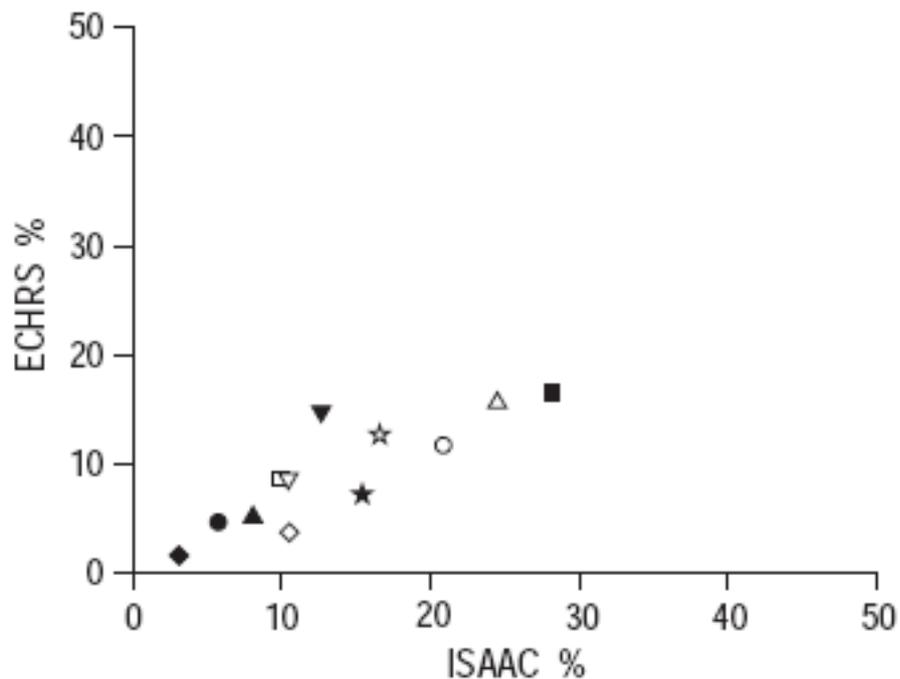


Figura XI. Sibilancias en los últimos 12 meses. Comparativa de los 2 estudios.

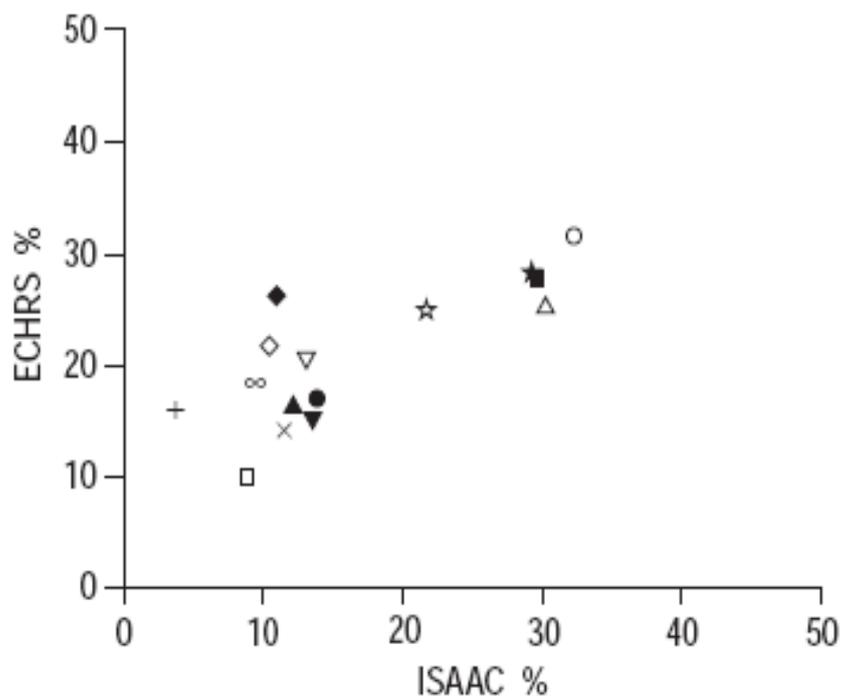


Fig. 1. - Wheeze in last 12 months in European Community Respiratory Health Survey (ECHRS) and International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase I by country (■: Australia; ×: Austria; ▲: Belgium; ◆: Estonia; ▼: France; ●: Germany; +: Greece; ★: Ireland; □: Italy; △: New Zealand; ∞: Portugal; ◇: Spain; ▽: Sweden; ○: UK; ☆: USA.)

---

### **1.3 Estudios de incidencia de asma**

La incidencia refleja el número de nuevos “casos” en un periodo de tiempo. Es un índice dinámico que requiere seguimiento en el tiempo de la población de interés. Cuando la enfermedad es recurrente se suele referir a la primera aparición. Podemos estudiar la incidencia mediante el seguimiento longitudinal de una población y también realizando dos cortes trasversales a la misma población en dos momentos determinados. Surgen problemas e interrogantes cuando se decide realizar el seguimiento de una enfermedad crónica e intermitente como el asma. Debido a la historia natural de la misma, en la que los síntomas aparecen y desaparecen a lo largo de los años, nos encontramos datos conflictivos entre los dos estudios realizados.

El Estudio Europeo de enfermedades respiratorias es un ejemplo de diseño de estudio de incidencia de asma. Este estudio que se inició en el año 1991 y se realizó hasta 1993 (ECRHS-I), se repitió de nuevo en 1999 y se ha seguido realizando hasta 2004 (ECRHS-II). El nuevo corte trasversal sobre una población conocida permite estimar la incidencia de asma.

En este nuevo estudio<sup>66</sup>, se realizó un seguimiento de la población previamente analizada ocho años antes y, en ella, se repitieron los cuestionarios, las medidas de atopia (IgE y TC) y la metacolina. Además, se añadieron otras determinaciones como el estudio de alérgenos ambientales, ácaros domiciliarios, dióxido de nitrógeno interior y exterior, y el estudio genético.

En este sentido, parece observarse que la prevalencia de asma diagnosticada se incrementa ligeramente y que al analizar la incidencia, persistencia o remisión de las distintas variables analizadas, sibilancias, hiperreactividad bronquial, o ambas, los nuevos casos superan a las remisiones<sup>72</sup>. En Huelva, pudimos comparar la incidencia de asma en dos etapas diferentes de la vida<sup>73</sup>, al analizar en un nuevo corte trasversal (en el

año 2002) las poblaciones de niños (11 a 16 años) y adultos (20 a 44 años) que estudiamos entre 1991 y 1993. Nosotros encontramos una incidencia acumulada de asma en el periodo estudiado de 8,67 casos por mil personas-año en jóvenes y de 5,11 en adultos. En los jóvenes la incidencia de HB era 2,23 veces mayor que en adultos. Los datos obtenidos en los adolescentes son semejantes a los obtenidos por Galassi et al<sup>74</sup>.

Respecto a los adultos jóvenes (20 a 44 años en 1991), Basagaña et al<sup>72</sup> indicaron en un artículo publicado en el año 2001, tras un seguimiento medio de 6.75 años, una incidencia global de asma en las cinco ciudades españolas que participaron en el ECRHS de 5.53 casos por mil personas-año, con un rango que variaba desde el 3.50 en Galdakao a 7.87 en Huelva (p = 0.40). Un hecho destacable fue que la incidencia de asma era mayor en sujetos que en el primer estudio indicaban no tener asma, pero tenían HB previa, IgE positiva a pólenes o diversos síntomas sugestivos de asma, como las sibilancias. Entre ellos, la HB era el más fuerte predictor de la incidencia de asma. De esta forma, cuando se excluían estas poblaciones en los diversos análisis, la incidencia bajó de 5.53 a 1.50 casos por mil personas-año.

Tablal. Incidencia por sexos.

Poblacion en riesgo,excluy	Población en riesgo	Mujeres		Hombres		Todos	
		Población en riesgo	Tasa incidencia	Casos Incidentes	Tasa de Incidencia	Casos Incidentes	Tasa de incidencia
Asma Alguna vez 1991-93	1581	38	6,88	20	4,04	58	5,53
y Sintomas de asma	1439	29	5,72	16	3,57	45	4,71
y otros síntomas respiratorios	846	15	5,08	9	3,36	24	4,26
y HB 1991-93	882	10	3,46	9	2,86	19	3,15
Asma Alguna vez 1991-93 corregido por año debut	1557	24	4,4	10	2,04	34	3,28
y Sintomas de asma	1420	18	3,59	8	1,8	26	2,75
y otros síntomas respiratorios	833	8	2,74	3	1,13	11	1,97
y HB 1991-93	872	6	2,09	3	0,96	9	1,5

---

Torén et al<sup>75</sup> analizan la incidencia de asma en el norte de Europa (Suecia, Noruega, Dinamarca, Islandia y Estonia), con prevalencia media – baja de la enfermedad. El estudio se realizó durante el periodo 1989-2001 en una población con edad similar a los adultos jóvenes, 20-44 años en el primer estudio y seguimiento hasta la edad de 30 a 54 años. Los autores encuentran una incidencia de asma de 2.2 casos por mil personas-año. Estos autores excluyen los pacientes que referían, en el primer estudio, ataques de asma, uso de medicación para el asma o referían haber tenido asma alguna vez. Así mismo, refieren al igual que Basagaña et al<sup>72</sup>, que la incidencia depende de que se excluyan para el seguimiento a los sujetos que, aunque indiquen que “no han tenido asma alguna vez”, tengan en el primer estudio síntomas respiratorios previos.

La incidencia de asma varía con la edad y es bien conocido que la incidencia de asma es mayor en niños que en adultos. Thomsen et al<sup>76</sup> estudian una población de 12 a 41 años mediante un seguimiento longitudinal de 8 años. Estos autores encuentran en Dinamarca una incidencia de 4.5 casos por mil personas-año en hombres y 6.4 casos por mil personas-año en mujeres, mostrando que la incidencia de asma claramente disminuye con la edad, con una meseta a partir de los 20 años.

Eagan et al<sup>77</sup> realizan una revisión de los diferentes estudios publicados en lengua inglesa sobre incidencia de asma. La incidencia media estimada es de 4.6/1000/año para mujeres y 3.6/1000/año para hombres. No parece disminuir la incidencia con la edad, es más parece aumentar. Podría ser explicado por una mala clasificación entre asma y EPOC de dichos sujetos. Sin embargo, los hallazgos actuales encontrados en los estudios analizados pueden implicar que la incidencia en personas mayores puede estar infraestimada.

En la gran mayoría de estudios se utilizan las preguntas ¿Has sido alguna vez diagnosticado de asma por un médico? O ¿has tenido asma alguna vez?, como definición de asma. No realizan pruebas objetivas como la medición de HB. Esto puede ser handicap a la hora de comparar datos de incidencia.

Tabla II. Comparación de estudios de incidencia en adultos. (Tomada de dicho artículo)

	Author, year	Age span*	Women	Men
Prospective				
Cohort studies from general populations				
With more than one follow-up				
	Dodge, 1980 <sup>14</sup>	15+	4-8	2-3
	Krzyzanowski, 1990, Krakow <sup>5</sup>	19-70	5.0	4.5
	Krzyzanowski, 1992, Krakow <sup>45</sup>	19-70	2.7	2.7
	Krzyzanowski, 1990, Tucson <sup>5</sup>	19-70	7.6	3.7
	Krzyzanowski, 1992, Tucson <sup>6</sup>	19-70	2.6	1.1
	Rønmark, 1997 <sup>27</sup>	35-36; 50-51; 65-66	9.6	7.5
	Lundback, 2001 <sup>48</sup>	35-36; 50-51; 65-66	4.6	3.2
	Beckett, 2001 <sup>9</sup>	18-30	9.4	5.1
	Godtfredsen, 2001, 5 years follow-up <sup>10</sup>	20+	2.4	
	Godtfredsen, 2001, 10 years follow-up <sup>10</sup>	20+	4.3	
With only one follow-up				
	Broder, 1974 <sup>11</sup>	15+	5.5	5.0
	McWhorter, 1989 <sup>17</sup>	25-74	2.1	
	Plaschke, 2000 <sup>16</sup>	20-44	13.5	14.5
	Basagna, 2001 <sup>14</sup>	20-44	6.9	4.0
	Eagan, 2002 <sup>15</sup>	15-70	3.2	3.7
Cohort studies from selected populations				
	Vesterinen, 1988 <sup>18</sup>	18-64	1.8	1.3
	Huovinen, 1999 <sup>19</sup>	18-45	4.4	2.3
	Troisi, 1995 <sup>20</sup>	30-55	1.0	
Retrospective				
Cross-sectional studies				
	Toren, 1999 <sup>21</sup>	20-50	1.3	1.0
	Sunyer, 1999 <sup>22</sup>	20-44		1-4
	deMarco, 2002 <sup>23</sup>	20-44	2.4	2.8
	Brøgger, 2004 <sup>3</sup>	15-70		2.6
Register-based studies				
	Yunginger, 1992 <sup>24</sup>	15+	0.5-0.7	0.5-0.7

Inicio de asma por edades según el estudio de Silverstein et al<sup>78</sup> realizado a 2500 sujetos de Minnesota. Predominio de incidencia en edades tempranas.

Figura XII.

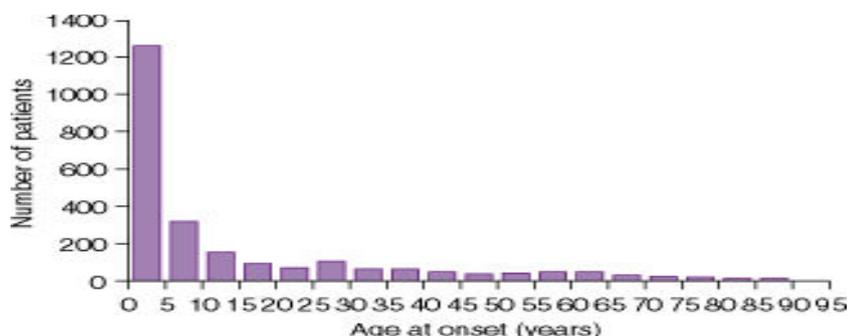


Tabla III. Incidencia de asma por edades

Author, year	Study area	Age groups, years (at baseline)	Estimate of yearly incidence per 1000 person-years		Adjusted OR (95%CI)*
			Men	Women	
Dodge, 1980 <sup>4</sup>	Tucson, Arizona	20-29	2	4	
		30-39	—	4	
		40-49	—	4	
		50-59	—	5	
		60-69	3	8	
		70+	2	6	
McWhorter, 1988 <sup>17</sup>	NHANES I	25-34			1
		35-44			1.4 (1.1-1.8)
		45-54			1.9 (1.5-2.4)
		55-64			3.1 (2.6-4.0)
		65-74			3.7 (3.0-4.6)
Krzyzanowski, 1992 <sup>5</sup>	Tucson, Arizona	19-40			1
		41-55			1.7
		56-70			1.4
	Krakow, Poland	19-40			1
		41-55			2.0
		56-70			2.3
Rønmark, 1997 <sup>7</sup>	Norrbotten, Sweden	35-36	7.1	9.4	1
		50-51	7.0	10.1	1.14 (0.81-1.60)
		65-66	8.5	9.2	1.29 (0.88-1.90)
Lundback, 2001 <sup>8</sup>	Norrbotten, Sweden	35-36	2.3	4.7	1
		50-51	3.2	5.0	1.52 (1.02-2.26)
		65-66	4.9	3.9	2.12 (1.35-3.32)
Eagan, 2002 <sup>15</sup>	Hordaland, Norway	15-29		2.4	1
		30-49		3.1	1.2 (0.7-2.0)
		50-70		5.4	2.0 (1.1-3.6)

Arnedo et al<sup>79</sup> realizó el seguimiento de la población estudiada en ISAAC- I en Castellón. Encontró una incidencia acumulada de asma del 6.4% en 8 años. Por otra parte Rønmark et al<sup>80</sup> estudio una población de niños de 7-8 años durante 1996-1997 mediante cuestionario, y encontró una incidencia de asma diagnosticada por un médico de 0.9/100/año, y sibilancias en el último año de 3.8/100/año siendo semejante a otros estudios nórdicos. Los factores de riesgo para asma fueron los test cutaneos positivos, el bajo peso al nacer y la presencia de historia familiar de asma.

**Tabla IV. Incidencia estimada de asma ámbito internacional**

Región	Seguimiento	Edad (años)	Incidencia Varón	Incidencia Mujeres	Definición de Asma	Población total
Copenague	1976–78	≥20		1.2%	Asma autorreportado	10200
Dinamarca	1981–83 a 1991-94			4.2%		6814
Cohorte Finlandia	1982–90	18–45	1.3%	1.1%	Diagnóstico por médico s/ sujeto	9714
Suecia	1986–96	36–37	1.8%	3.5%	Diagnóstico por médico s/ sujeto	4754
		51–52	1.5%	2.2%		
		66–67	1.8%	2.5%		
		Todas edades	1.7%	2.8%		
Suecia	1990–93	16	0.8%/año	1.4%/año	Diagnóstico por médico s/ sujeto	2308
Suecia	1996–97	7–8		1.6%/año	Diagnostico medico tras 1 año de seguimiento ISAAC	3339
España	1991–93 a 1998–99	20–45	6.9/1000 pers/año	4/1000 pers/año	Asma autorreportado	1581

---

## **1.4 Factores de riesgo relacionados con el asma**

En cuanto a la etiopatogenia del asma existen hasta hoy grandes incertidumbres, pero asumiendo que hay evidencias científicas para aceptar que la enfermedad surge de la interacción de dos factores: La predisposición genética y los estímulos medioambientales. Así, las personas que desarrollan asma son genéticamente susceptibles y reciben un estímulo medioambiental apropiado. Estos estímulos configuran lo que se denominan factores de riesgo.

### **1.4.1 Factores Genéticos**

Existen datos evidentes que apoyan la influencia de factores medioambientales como causa importante de Asma y Alergia. Estudios familiares demuestran que un factor determinante es la carga genética. La susceptibilidad genética por sí sola no cuenta para el desarrollo o persistencia de asma.

En el mapa genético se han identificado locus involucrados en el asma, estos son 5q23-31<sup>81</sup>, 11q<sup>82</sup> y 12q<sup>83</sup>. Existen nuevos genes implicados de gran importancia como son el cromosoma 14q24 y cromosoma 20p13 (ADAMS33)<sup>84,85</sup>. Estudios sobre la variación polimórfica ( interacción entre diversos genes) han sido involucrados en la fisiopatología de la enfermedad, lo cual podría afectar al desarrollo de la misma<sup>81-83,86,87</sup>.

La mayoría de estos genes han sido identificados en estudios en los que el asma era definida como presente o ausente en terminos cuantitativos, y deberían de ir dirigidos los estudios, no al debut de la enfermedad sino a saber su implicación en el progreso y gravedad de ésta. Un gran reto para el futuro consiste en identificar cómo los genes que predisponen a las personas con asma interactúan con los factores ambientales para causar la enfermedad.

El conocimiento de los genes implicados en la iniciación o en la historia natural del asma demostrará ser valiosa, sólo si pueden utilizarse para prevenir enfermedades o mejorar la atención de los pacientes. También podría ser meritoria si esa información genética nos predijera que pacientes pueden responder de forma positiva a una terapia determinada, ya que existe una gran variabilidad genética en las respuestas<sup>88</sup>. El descubrimiento de los polimorfismos y su impacto en la farmacoterapia ha permitido aumentar el entusiasmo en el futuro del manejo del asma<sup>85</sup>. La farmacogenómica sustituirá en parte a la farmacología convencional a la hora de producir nuevos fármacos.

Hay evidencias del componente hereditario de asma y ha sido demostrado en innumerables estudios<sup>89</sup>. El riesgo relativo de padecer asma entre los familiares de primer grado de un afectado varía según los estudios<sup>90</sup>, pero oscila entre 2,5 y 6<sup>91</sup>. Los estudios en gemelos muestran que la concordancia entre monocigóticos es ostensiblemente mayor que entre dicigóticos (60% frente a 25%), indicando la gran carga genética del asma<sup>92</sup>. Los análisis de segregación (que estudian la transmisión de genes entre generaciones y lo comparan con patrones de herencia conocidos) sugieren un modelo poligénico para el asma y un gen mayor para la IgE, cuyo modelo de herencia está por definir<sup>93</sup>

Tabla V. Locus cromosómicos que se han relacionado con el asma

Cromosoma	Región	Producto codificado
5	5q31-33	IL-4, IL-5, IL-13, IL, CD-14, GM-CSF, $\beta_2$ -AR
6	6p21	MHC, TNF
11	11q13	FcRI-
12	12q14-24	IFN- $\gamma$ , NOS1
13	13q14	IgE, IgA

---

---

Tabla VI. Selección de genes polimórficos relacionados con fármacos<sup>94</sup>.

Gen	Localización	Fármaco afectado
Receptor $\beta_2$ (ADBR2)	5q31.32	Agonistas $\beta_2$
5-LOX (ALOX5)	10q11.12	Inhibidores de la 5 lipoxigenasa, antagonista CysLT
Receptor M <sub>2</sub>	7q35.36	Antag muscarinicos
Rceptor M <sub>3</sub>	1q43.44	Antag muscarínicos
GR (GRL)	5q31	Glucocorticoides
PDE <sub>4</sub> A	19p13.2	Teofilina
PDE <sub>4</sub> D	5q12	Teofilina
CYP450	Varios	Montelukast,salmeterol,budesonida

---

### 1.4.2 Antecedentes familiares de atopia y otros

La sensibilización alérgica se considera como el factor de riesgo de mayor peso específico para el desarrollo de asma. Existen algunas evidencias que orientan a que los procesos de sensibilización frente a alérgenos comunes pueden iniciarse durante la vida fetal.

Determinadas circunstancias del embarazo (mayor o menor duración de lo normal) o el parto (distócico) se han relacionado con el aumento de asma. Existe cierto grado de controversia sobre la influencia que pueda tener el hecho de tener un nacimiento prematuro sobre un desarrollo posterior de asma y atopia. Algunos autores hablan de un mayor riesgo en los prematuros para padecer asma<sup>95</sup>. En un estudio realizado en 5000 escolares se hallaron una asociación significativa entre la prevalencia actual de asma y las niñas prematuras<sup>96</sup>.

Durante años se supuso que la lactancia materna era un factor protector de alergia y asma. Existen estudios que apoyan que esta protección sólo se produzca en algunos grupos (como los no atópicos) o que no se produzca en absoluto.<sup>97,98</sup> Conceptualmente las ventajas de la lactancia es la adquisición, por parte del bebé, de Ac maternos y células inmunocompetentes que lo protegerán de las infecciones respiratorias bajas en los meses iniciales. Sin embargo, a través de la lactancia también está expuesto a sustancias antigénicas de la madre, como la cotinina, la leche de vaca, los huevos, la IgE materna y linfocitos sensibilizados.

Los niños con un padre asmático tienen 2,6 veces más probabilidades de tener asma y en el caso de dos padres asmáticos el OR se eleva hasta 5,2 veces<sup>99</sup>. El asma de origen materno parece tener más influencia que el paterno, así se corrobora por los datos aportados en un estudio en el que las manifestaciones atópicas en caso de madre con asma atópico eran del 44% comparado con el 25 % del asma de origen paterno<sup>100</sup>.

La atopia se ha asociado fuertemente con la aparición de asma<sup>101</sup> aunque el hecho de ser atópico no indica que en el futuro obligatoriamente se desarrollará asma<sup>31</sup>. Sunyer et al<sup>102</sup> en el ECRHS, encuentran una fuerte asociación entre atopia y antecedentes familiares de asma con el hecho de tener asma actual (sibilancias en últimos 12 meses y HB). Como se observa en los datos de la siguiente tabla obtenida de dicho estudio..

Tabla VII OR ajustada por factor de riesgo y asma, asma con HB y asma en el pasado

		Current (60/1262) <sup>#</sup>	Asthma and BR (88/1068) <sup>#</sup>	Past asthma (84/1262) <sup>#</sup>
Parental asthma		4.53 (2.46–8.36)*	3.13 (1.78–5.54)*	2.31 (1.31–4.06)*
Atopy	Indoor	10.2 (4.21–24.6)*	5.39 (2.68–10.8)*	3.49 (1.31–4.06)*
	Outdoor	11.5 (4.64–28.5)*	5.88 (2.77–12.5)*	3.34 (1.68–6.61)*
	Both	26.9 (11.9–61.1)*	24.1 (12.9–45.4)*	7.33 (4.09–13.2)*
Older siblings	1–2	2.57 (0.93–7.09)	2.20 (0.96–5.04)	1.30 (0.63–2.68)
	0	3.26 (1.16–9.15)*	2.23 (0.95–5.27)	1.44 (0.68–3.03)

Pereira et al<sup>64</sup>, en su estudio en población escolar, correlacionan los factores de riesgo dependientes de la familia con los diferentes síntomas respiratorios recogidos en cuestionario de síntomas. Tabla VIII

RELACION ENTRE LOS FACTORES DE RIESGO DEPENDIENTES DE LA FAMILIA, CON LOS DIFERENTES SINTOMAS

	Ultimos 12 meses					Cualquier momento antes			
	Sibilancias	Opresión noctur.	Disnea	Disnea ejerc.	Tos	Rinitis	Sibilancias	Disnea	Tos
Tabaq. pasivo actual	p<0,01 <sup>1</sup>	..	p<0,01	p<0,01	p<0,05	..	..	..	..
Antecedentes asma	p<0,01 <sup>1</sup>	p<0,05	..	p<0,05	p<0,04	p<0,01	p<0,01	..	..
Antecedentes atopia	‡	‡	..	..	..	p<0,01	p<0,02	..	..
Infección resp. < 5 años	p<0,01 <sup>1</sup>	p<0,01 <sup>IV</sup>	p<0,01 <sup>V</sup>	p<0,02 <sup>VI</sup>	p<0,02	p<0,01	p<0,01 <sup>VII</sup>	p<0,01	..
Escuela < 5 años	..	..	..	..	p<0,04	p<0,04	..	..	..

<sup>1</sup> = OR 2,02; <sup>1</sup> = OR 2,41; <sup>1</sup> = OR 3,45; <sup>1</sup> = OR 2,63; <sup>1</sup> = OR 3,25; <sup>1</sup> = OR 1,85; <sup>1</sup> = OR 5,6;  
‡ = cercano a la significación estadística.

---

El hecho de tener antecedentes familiares (AF) de asma duplicaba el riesgo de padecer sibilancias. Se establece una asociación entre los AF y la presentación de atopia. Estos hallazgos son corroborados por Vazquez Nava et al<sup>103</sup>, estos autores encuentran un riesgo relativo de asma de 1.62 y una OR de 2.31 para la presentación de síntomas. Hay dos estudios más que demuestran la relación de atopia y asma en los padres como factor de riesgo de desarrollo de asma en los niños<sup>104105</sup>.

### **1.4.3 Género**

El asma infantil es más frecuente en varones con una proporción de casi 2:1, esta relación cambia al llegar a la pubertad<sup>28</sup>. Posteriormente al hacerse adultos (a partir de los 40) la proporción es inversa, es decir, afecta más a mujeres que a hombres. No existe una explicación para estos hallazgos, pero es sabido que la atopia aparece más frecuentemente en niños, y que éstos tienen una vía aérea de menor tamaño. Este hecho podría predisponer a mayor número de infecciones respiratorias y que se traduciría en más síntomas en los varones que las hembras.<sup>106</sup>

---

#### **1.4.4 Factores Ambientales**

La exposición a múltiples agentes en edades tempranas incluso antes del nacimiento parece intervenir de forma importante. La intensidad y el tipo de exposición a las infecciones y a los diferentes alérgenos influirían en la maduración del sistema inmune y en la probabilidad de desarrollar asma.

##### **1.4.4.1 Infecciones respiratorias**

El impacto de las infecciones respiratorias sobre la incidencia de asma está en debate. La alta prevalencia de asma en países occidentales avanzados choca con la baja prevalencia en los países en vías de desarrollo. Esto ha ayudado a explicar la hipótesis de la Higiene<sup>107</sup>. El concepto es el siguiente, la respuesta inmune está mediada por dos tipos de poblaciones linfocitarias: los linfocitos TH 1 y TH2. El TH1 produce interferón gamma e interleukina 2 y el TH2 produce interleukinas (IL3, IL4, IL5, IL9, IL13 y GM-CSF) que permite el desarrollo de atopia y alergia mediada por IgE. La exposición en edades tempranas a infecciones respiratorias y alérgenos promueve la maduración de TH1 por encima de los TH2, lo que protegería del avance a estados alérgicos<sup>108</sup>. De esta forma, los resultados avalados por algunos estudios defienden la protección frente a atopia y asma en los niños que ingresan en guarderías antes de los 6 meses de edad o tienen más de 3 hermanos<sup>109</sup>.

Las infecciones respiratorias, virales o bacterianas, son desencadenantes de agudizaciones asmáticas en niños<sup>110</sup> y adultos<sup>111</sup>. No hay datos claros sobre la protección adquirida frente al asma tras las infecciones respiratorias en edades tempranas. Estudios epidemiológicos sugieren que eso puede ser así<sup>112</sup>, sin embargo infecciones por virus sincitial respiratorio (VSR) y para-influenza producen modelos sintomáticos semejantes al asma infantil<sup>113, 114</sup>.

---

Estudios prospectivos han demostrado que alrededor del 40% de los pacientes que continuaban con sibilancias o asma habían sido infectados por VSR<sup>113</sup>. Las infecciones por Helminthos no parecen proteger contra el asma, pero si se ha objetivado una menor presentación de casos de atopia y asma en niños de granjas donde hay una alta concentración de alérgenos y contaminación bacteriana<sup>115116</sup>. Por último, comentar la posible relación, ya evidenciada en algunos estudios, de infecciones causadas por bacterias atípicas y el inicio de síntomas de asma<sup>117</sup>.

#### **1.4.4.2 Tabaquismo y asma**

La exposición al tabaco fumado antes del nacimiento o después del mismo está asociado a innumerables problemas médicos, incluyendo el desarrollo de síntomas compatibles con asma durante la infancia.

Cuando hay una exposición prenatal al tabaco, los niños presentan una peor función pulmonar<sup>118</sup>, y este hecho se asoció con la aparición de sibilancias durante el primer año<sup>119</sup>. Autores como Gilliland et al<sup>120</sup> estudian escolares a los que se había expuesto al tabaquismo en periodo fetal y concluye que éstos tienen un riesgo relativo de 1,8 de ser diagnosticados de asma con respecto a los no expuestos. Es complicado saber si es el resultado del efecto intrauterino o probablemente el efecto continuado tras nacer, por que muchas de esas madres continúan fumando.

En Sudáfrica<sup>121</sup> se estudiaron a escolares de entre 6-7 años. Se identificó el riesgo relativo de presentar sibilancias en los últimos 12 meses o asma actual con el tabaquismo materno. Se obtuvo un OR de 1,7 para fumadores activos, de 1,97 para fumadoras durante el embarazo, de 1,7 para fumadoras durante el 1º año de vida y de 1,8 para fumadores persistentes. El número de

---

cigarrillos también se asoció con la presencia de asma o pitos. Cunningham et al<sup>122</sup> analizan la relación de síntomas de asma y tabaquismo en la familia. Aquellos niños que estaban expuestos al humo del tabaco tenían más síntomas de asma, iban más a urgencias por que los síntomas eran mas graves y éstos perduraban más. Se encontro un OR de 2,7 de padecer asma para aquellos niños cuyas madres fueron fumadoras durante el embarazo. No parecen existir dudas de que el hábito tabáquico materno incrementa el riesgo de padecer asma, a los 6 años de un 37% y hasta un 13% tras esa edad<sup>123 124</sup>.

Existen al menos dos estudios que demuestran que el fumar incrementa el riesgo de padecer asma<sup>125</sup>. Aquellos adolescentes que fuman más de 15 paq \* año tienen un riesgo relativo de 3.9 de desarrollar asma frente a aquellos que no fuman<sup>126</sup>. El tabaquismo pasivo produce un incremento de asma, sibilancias, bronquitis y disnea<sup>127</sup> en adultos. Murray et al<sup>128</sup> también demuestran un aumento de la HB en niños asmáticos expuestos al tabaquismo pasivo.

#### **1.4.4.3 Contaminación ambiental**

La polución atmosférica parece contribuir poco al aumento de casos de asma<sup>129, 130</sup>. Si parece existir alguna relación entre los niveles de contaminación y la aparición de bronquitis y tos crónica<sup>131</sup>. En un estudio realizado en población infantil tras la reunificación de Alemania se objetivaron más casos de bronquitis en la zona del este donde existía más contaminación, sin embargo los casos de asma eran menos que en la zona occidental<sup>132</sup>. Países de Europa del Este o regiones de China, sometidas a gran contaminación y a altos niveles de SO<sub>2</sub>, tienen tasas de asma muy inferiores a los países con niveles mínimos de contaminación como Australia o Nueva Zelanda.<sup>133</sup> La capacidad de algunos contaminantes, como las partículas de combustión del gasoil, para transportar alergenosen debe ser tenida en cuenta, pero más como un factor

---

desencadenante que como un factor de riesgo<sup>134</sup>. Los incrementos de la polución ambiental aumenta la frecuentación de los servicios de urgencias por parte de los enfermos<sup>135</sup>.

El SO<sub>2</sub> provoca importante broncoconstricción sobre todo en niños durante el ejercicio, esto se manifiesta en el incremento de ingresos y visitas a urgencias<sup>136</sup>.

El NO<sub>2</sub> es el contaminante que más se relaciona con la HB<sup>137138</sup>, potencia la sensibilidad a los alérgenos y su unión a otros contaminantes potencia su efecto<sup>139</sup>.

El Ozono (O<sub>3</sub>) posee un potente efecto oxidante e inflamatorio. Concentraciones elevadas durante el día provocan exacerbaciones de asma, ingresos hospitalarios y muertes<sup>140141</sup>. Hay un estudio que relaciona al O<sub>3</sub> con el aumento de prevalencia de asma en los individuos que realizan deporte al aire libre<sup>142</sup>.

Las llamadas partículas madre ejercen su acción cuando se inhalan junto a otras sustancias como el SO<sub>2</sub>.

Las partículas ultrafinas (inferiores a 100nm) se han asociado con el riesgo de desarrollo de asma, en personas susceptibles<sup>143</sup>. Estas partículas tienen un importante efecto inflamatorio no solo a nivel pulmonar, sino también cardiovascular.

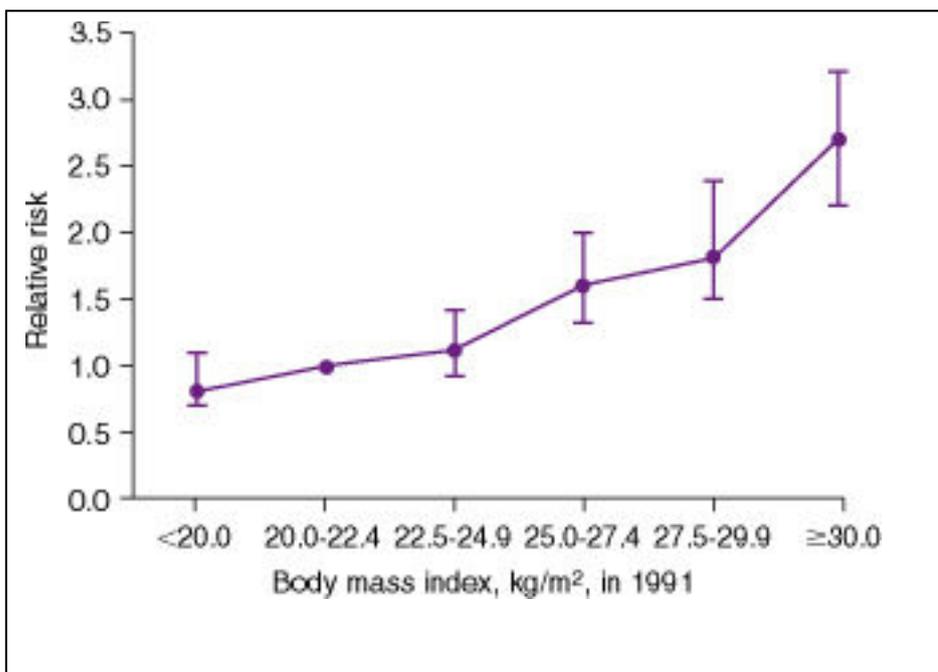
---

#### 1.4.4.4 Dieta

Hay datos que sugieren que ciertas características de las dietas occidentales puedan estar relacionadas con el incremento de asma o enfermedades atópicas. Se explicaría por la composición de las dietas, éstas son ricas en ciertos tipos de ácidos grasos poliinsaturados (omega 6) y bajas en otros (omega 3), así como la falta de antioxidantes presentes en los vegetales, verduras y frutas<sup>144</sup>.

La obesidad parece ser un factor de riesgo de asma, sobre todo en mujeres<sup>145</sup>. Se cree que ciertos mediadores como la lecitina pueden afectar la función pulmonar y por tanto a la posibilidad de tener asma<sup>146</sup>.

Figura XIII. En la siguiente gráfica se muestra el riesgo relativo de asma de inicio en el adulto desde 1991 hasta 1995 relacionándolo con el IMC en una población de mujeres. Realizado por Camargo et al<sup>147</sup>.



---

---

Hay pocos estudios realizados en niños que analicen la relación entre obesidad y asma. Von Mutius et al<sup>148</sup> encontraron una asociación causal entre el índice de masa corporal y el riesgo de padecer asma de 1,77. En el estudio Tucson<sup>149</sup>, las niñas con sobrepeso u obesas de entre 6-11 años presentaron un riesgo de asma 7 veces superior comparado con las de peso normal.

#### **1.4.4.5 Alérgenos domésticos**

Parece que hay una tendencia a implicar a los agentes indoor como los causantes principales de asma. Es difícil demostrar una causa-efecto. Hay estudios que encuentran una relación entre la exposición temprana a ciertos alérgenos y la aparición de asma, y otros en los que descartan esa posibilidad<sup>150, 151</sup>.

Los alérgenos indoor incluyen a los ácaros, proteínas de animales domésticos, cucarachas y hongos.

En algunas zonas la sensibilización a los ácaros parecen tener una importante asociación con el asma, contribuyendo entre el 65-90% de los casos entre niños y adultos<sup>152, 153</sup>. En Australia, Marks et al<sup>154</sup> utilizaron medidas preventivas para evitar la sensibilización a los ácaros de los hijos de padres con historia de asma. No se encontró diferencias en los resultados obtenidos entre los sujetos con medidas preventivas comparándolas con placebo.

La sensibilización a cucarachas es una causa importante de alérgica y asma, sobre todo en hogares con malas condiciones higiénicas<sup>155</sup>. La morbilidad en estos hogares está asociada a la sensibilización a la cucaracha y a la carga alérgica muy elevada existente en los dormitorios<sup>156</sup>.

Con respecto a los animales domésticos, es la sensibilización al epitelio del gato<sup>157</sup>, la que influye de forma más consistente en la aparición de asma y

---

atopia, A pesar de haber estudios en los que se reafirma el poder de sensibilización de los diferentes epitelios animales, hay otros estudios epidemiológicos que han encontrado que la exposición temprana a gatos y perros podría proteger frente a una sensibilización<sup>158</sup>. Es sabido que la exposición continuada a alergenos en sujetos sensibilizados agrava los síntomas.

Las endotoxinas son moléculas de polisacáridos con características inflamatorias que provienen de las bacterias gram negativas. Estas se encuentran en nuestro medio. Se ha implicado a estas sustancias como factores protectores para la aparición de atopia y asma<sup>159</sup>. No hay datos concluyentes sobre la influencia del uso de antibióticos en los primeros años.

---

### 1.4.5 Resumen

Tabla IX. En la siguiente tabla extraída del estudio de Pereira et al<sup>64</sup> se muestran la influencia de los diferentes factores de riesgo sobre la aparición de síntomas, HB y atopia en niños.

	<i>Síntomas</i>	<i>HBI</i>	<i>Atopia</i>
Antecedentes de asma	OR=2.54	p=0.04	OR=2.16
Antecedentes de alergia			OR=1.33
Animales domésticos	OR=1.64	p=0.003	
Calefacción central	OR=1.90		
Tabaquismo pasivo	OR=1.81	p=0.035	
Infección en 1ª infancia	OR=4.43		OR=1.98
Moho en casa	OR=1.76		

Con respecto a los adultos, Basagaña et al<sup>72</sup> analiza los factores de riesgo que influyen en la incidencia de asma en adultos jóvenes y encuentra que la HB es el predictor más importante de incidencia de asma. La existencia o no de atopia no parece influir en la incidencia de asma, a diferencia de lo que ocurre en niños. Sólo la presencia de IgE específica para la grama se relacionó con la incidencia de asma. La mayoría de estudios si relacionan el hecho de tener alergia o eccema como factor importante para el desarrollo de asma<sup>31,76</sup>.

---

## **1.5 El asma en Huelva.**

### **1.5.1 Antecedentes generales.**

Huelva, la **provincia** andaluza más suroccidental dentro de España, presenta distintos ecosistemas (Sierra, Andévalo, Costa) derivados de su especial orografía, que han representado diferentes papeles socioeconómicos en el desarrollo histórico de la misma (pesca, minería, ganadería y agricultura, respectivamente) y han sido fundamento también de una variada oferta antropológica y cultural que evoluciona desde hace miles de años.

Como **ciudad**, su localización costera ha condicionado un desarrollo basado en su relación con la mar que históricamente se ha visto mermado por unas deficientes comunicaciones terrestres con su entorno geográfico más cercano. De esta forma, nos encontramos en la década de los 50 con una ciudad que no sobrepasaba los 50.000 habitantes. A finales de los 50 se elige esta provincia para la ubicación de un polo industrial petroquímico que, bien comunicado por mar, se encontrara lejano de centros poblacionales de mayor peso humano o político. Las especiales circunstancias socio-políticas de esa fase de nuestra historia permitieron además que este núcleo industrial se ubicara tan cercano a la ciudad que, en algunos casos, su distancia a la misma fue y sigue siendo menor de un kilómetro.

El desarrollo basado en un crecimiento económico no controlado ni programado, las carencias culturales y de comunicación, la falta de normativas seguras, etc. condicionaron situaciones medioambientales comprometidas durante la década de los 70 para una ciudad que había crecido de manera abrumadora hasta alcanzar casi 150.000 habitantes. A lo largo de estos años, la propia evolución histórica de los ciudadanos y la aparición de una preocupación medioambiental de manera más evidente, fue condicionando una mejora progresiva de las normativas y estructuras de seguridad de estas industrias que, claramente desde principios de la década de los 80, ha venido suponiendo un lento y progresivo control de los efectos contaminantes, en

---

---

primer lugar en los vertidos a las aguas y posteriormente en los vertidos atmosféricos.

Basándose en todo lo anterior, una de las preocupaciones históricamente manifestadas por los onubenses ha sido conocer las implicaciones posibles sobre su salud que las condiciones ambientales concretas padecidas hayan podido suponer; a modo de ejemplo, es ampliamente conocida la sensación general de la población de un efecto negativo sobre su salud derivado de la proximidad del polo industrial.

### **1.5.2 Estudios epidemiológicos de enfermedades respiratorias en la ciudad de Huelva.**

A principios de la década de los noventa, nos planteamos la siguiente hipótesis de trabajo: Huelva, una ciudad muy probablemente sometida a lo largo de años a niveles elevados de contaminación, debería presentar una frecuencia más elevada de trastornos respiratorios en sus ciudadanos que los que se producirían en una ciudad no contaminada.

De esta forma, y ante la ausencia de estudios epidemiológicos previos sobre el tema, iniciamos el "Estudio Epidemiológico de Enfermedades respiratorias en la ciudad de Huelva", elegimos inicialmente la enfermedad asmática y una población infantil (11-16 años), que podría ser más susceptible a los posibles niveles de contaminación ambiental. Fue solicitada la Beca FIS 92/0319 del Ministerio de Sanidad y Consumo. "Estudio epidemiológico: Enfermedades respiratorias en la ciudad de Huelva" para resolver aquellas dudas sanitarias derivadas de la población y los profesionales sanitarios.

Es necesario señalar la oportunidad histórica que se produjo meses después de la solicitud del proyecto FIS, para el estudio inicial planteado, que

---

---

---

consistió en el establecimiento de contactos con el Grupo Español del Estudio Europeo de Salud Respiratoria, que culminaron con la inclusión de nuestro grupo en dicho estudio. Éste tenía una metodología estandarizada en todos los grupos y planteaba un estudio epidemiológico multicéntrico de asma en una población de 20 a 44 años, diferente a los niños (de 11 a 16 años) que previamente habíamos empezado a estudiar.

Nuestra inclusión en el ECRHS supuso básicamente tres grandes beneficios:

- a) Como hemos indicado, la oportunidad de usar una metodología estandarizada con otros grupos.
- b) Establecer contacto científico y personal con importantes grupos de investigación de nuestro país y del exterior.
- c) Posibilitar la comparabilidad de muchos de los datos obtenidos con muestras de otras ciudades, tanto de nuestro país como de otros países europeos, e incluso de otros continentes. Ciudades que podrían tener otras características diferentes a Huelva, como distintas condiciones climáticas o distintos niveles de contaminación ambiental.

Llegados a este punto, nos planteamos seguir el estudio en las dos poblaciones, niños y adultos de Huelva, aplicando en las dos la metodología del ECRHS.

Por otra parte, en 1993 se inició a nivel mundial un estudio epidemiológico sobre asma en niños, el Estudio ISAAC, que analizaba inicialmente niños de 6-7 años y 13-14 años. En este período, varios miembros de nuestro grupo tuvieron varias reuniones con los grupos españoles participantes en el ISAAC. El estudio tenía unos objetivos parecidos a los que nos habíamos planteado nosotros, pero usaba una metodología diferente y las edades de las poblaciones de estudio, también eran diferentes. La decisión fue la siguiente: No nos incluiríamos en el ISAAC, ya que nosotros habíamos empezado el estudio con anterioridad, con otra metodología y con otras edades; aunque seguiríamos en contacto para poder en el futuro comparar nuestros resultados.

---

---

De esta forma, estudiamos, con la metodología del ECRHS, dos poblaciones:

1. Una con una edad, al inicio del estudio, de 20 a 44 años que llamamos adultos, y que está incluida en el ECRHS
2. De niños, que al inicio del estudio tenían de 11 a 16 años que llamamos estudio de enfermedades respiratorias de Huelva (EERH).

Como consecuencia de ello, se obtendrían datos de adultos que podrían compararse con otros grupos del ECRHS, y sobre todo poseer datos de niños que con las matizaciones referidas previamente, podríamos comparar con el ISAAC y, tendríamos la posibilidad de comparar los datos entre nuestra población de niños y adultos.

### **1.5.3 European Community Respiratory Health Survey.(ECRHS).- Al inicio del estudio: Adultos de 20 a 44 años.-**

El Estudio Europeo del Asma se diseñó para estudiar la variabilidad de la prevalencia del asma en Europa. El estudio de la prevalencia y distribución del asma es de interés tanto para la investigación etiológica de la enfermedad como para la planificación de servicios sanitarios. La prevalencia de síntomas de asma en la población general descritos en la literatura a partir de estudios locales varía ampliamente. Con el fin de evaluar si esta variabilidad se debe a un incremento de los factores de riesgo del asma y para proporcionar cifras de prevalencia comparables en todos los países europeos, se diseñó el Estudio Europeo del Asma (ECRHS-European Community Respiratory Health Survey)<sup>14</sup>, en el que 48 áreas de 22 países realizan un estudio de prevalencia con un mismo protocolo y metodología. Para reducir los problemas de validez que

---

afectan al diagnóstico del asma, se acordó restringir el rango de edad a los adultos jóvenes entre 20 y 44 años

El Estudio Europeo del Asma es un estudio multicéntrico transversal sobre población general con tres objetivos básicos:

1. Estimar la prevalencia de asma, síntomas relacionados con el asma e hiperreactividad bronquial en Europa.
2. Estimar la variación en la exposición a factores de riesgo conocidos o sospechosos, medir su asociación con el asma y relacionarlos con la prevalencia de asma en Europa.
3. Estimar la variación en el tratamiento del asma en Europa.

El Estudio Europeo del Asma consta de dos fases. La primera pretende determinar la prevalencia de síntomas relacionados con el asma en la población mediante la administración de un cuestionario breve. La segunda fase consiste en un cuestionario más extenso y unas pruebas adicionales: pruebas de alergia (prueba de hipersensibilidad cutánea y medición de inmunoglobulina E sérica total y específicas), determinación de sodio en orina, prueba de función pulmonar y medición de la hiperreactividad bronquial. En España, el estudio se desarrolló en las siguientes áreas: Albacete, Barcelona, Galdakao, Huelva y Oviedo.

En cada una de las áreas se identificó una muestra poblacional de aproximadamente 1.500 individuos de cada sexo, entre los 20 y 44 años de edad. El muestreo se realizó de forma aleatoria a partir de los padrones municipales de cada área.

El instrumento de medida utilizado fue un cuestionario breve, obtenido del cuestionario sobre síntomas bronquiales de la IUATID <sup>13</sup>, el cual se ha validado en diferentes idiomas en la población adulta comparándolo con la respuesta bronquial a la histamina. Se consideró sintomático todo individuo que hubiera contestado afirmativamente a alguna de las preguntas sobre:

- 
- 1) despertarse por la noche a causa de un ataque de falta de aire durante el último año,
  - 2) presentar algún ataque de asma en el último año,
  - 3) estar tomando actualmente algún tratamiento para el asma.

En una segunda fase, se eligieron de forma aleatoria, a 300 hombres y 300 mujeres de los que habían participado en el estudio inicial y además, se incluyeron todos los que pertenecían al grupo sintomático en el primer estudio. En ellos se realizó un cuestionario extenso sobre asma, medicación y factores de riesgo, acompañado de determinadas pruebas objetivas, como el estudio de la HB con metacolina y el estudio de atopia con los tests cutáneos.

La hiperreactividad bronquial se midió mediante una prueba de broncoprovocación con metacolina. Se consideraron como hiperreactivos los individuos en los que se produjo una caída en el FEV1 del 20% o superior respecto al mejor FEV1 posdiluyente durante la prueba.

Se consideró atópico al individuo con tests cutáneos (test de Prick) positivos (pápula igual o mayor a 3 mm, con control positivo a histamina y negativo a suero salino) a alguno de los alérgenos probados (gato, *Cladosporium herbarum*, hierba timotea, abedul, ambrosía, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Alternaria tenuis*, olivo y parietaria), o IgE específica mayor a 0,35 kU/L a los mismos alérgenos.

---

Los **resultados globales** (de las 5 áreas) se muestran a continuación:

Se obtuvo respuesta en 14.269 (84,5%) individuos. La frecuencia de síntomas relacionados con el asma en el último año <sup>61</sup> varió ampliamente entre áreas: ataque nocturno de falta de aire varió entre el 3,6 y el 11,6%; ataque de asma, entre el 1,4 y el 3,4%, y medicación para el asma, entre el 1,2 y el 5,6%. La frecuencia global de estos síntomas en varones y mujeres, respectivamente, fue: 4,9 y 5,0% en Galdakao; 6,3 y 6,6% en Barcelona; 9,4 y 9,3% en Oviedo; 10,7 y 9,1% en Albacete. Y 14,3 y 14,9% en Huelva. Entre el resto de síntomas el ataque de tos nocturna y sibilancias destacaron por su alta prevalencia ya que oscilaron, según las áreas, entre el 24,6 y el 36,0, y el 13,3 y el 33,7%, respectivamente.

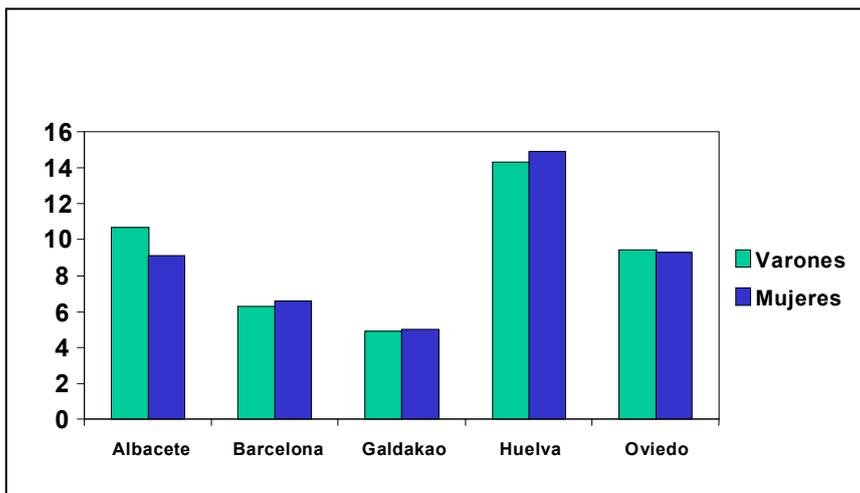


Figura XIV. Prevalencia global de síntomas de asma (Grupo Sintomático) en las cinco ciudades participantes en el Estudio Europeo de Asma (ECRHS).

Respecto a la comparación con otras ciudades europeas analizadas en el ECRHS, la frecuencia de síntomas respiratorios fue generalmente baja en el norte, centro y sureste de Europa y alta en las Islas Británicas e Irlanda. En los países mediterráneos, incluyendo Grecia, Italia, España y Portugal, la

prevalencia de la mayoría de los SR fue baja. Sin embargo, hay una gran variabilidad entre centros de un mismo país. En concreto, respecto a Huelva, las prevalencias encontradas muestran cifras superiores a las del resto de ciudades españolas y cercanas a las de las Islas Británicas.

Tabla X. Prevalencias síntomas y asma en países de Europa.

	Sibilancias	Opresión en tórax	Tos nocturna	Tratamiento para el asma	Diagnóstico de asma
Irlanda (Dublín)	32	17.8	29.1	3.9	5
Gran Bretaña	29.8	19.9	28.8	6.8	8
<b>España (Huelva)</b>	<b>29.2</b>	<b>18.5</b>	<b>32.6</b>	<b>5.2</b>	<b>6.3</b>
Holanda	21.1	13.1	28.9	3.6	4.3
Suecia (Upsala)	19.2	9.7	25.3	5	6
España (Galdakao)	16.2	6.7	33.8	1.3	2.1
Francia (París)	14.5	16.8	26	3.2	5.1
Austria (Viena)	14.3	8.8	16.7	3.4	4.4
Italia (Turín)	10.7	9.1	31.7	2.2	4.5

Con respecto a los datos de HB y Asma obtuvieron los siguientes datos <sup>62</sup>

Tabla XI. HB en ECRHS.

#### Hiperreactividad bronquial según el área geográfica

	Albacete	Barcelona	Galdakao	Huelva	Oviedo
Caídas <sup>a</sup> (%) (casos/N)	19,5 (67/344)	10,5 (18/172)	2,5 (8/361)	6,7 (14/209)	8,8 (21/238)
Hiperreactivos (%) (casos/N)	31,7 (109/344)	16,3 (28/172)	8,3 (30/361)	10,5 (22/209)	13,4 (32/238)
Media geométrica PD <sub>20</sub> (µmol)	2,37	2,89	4,35	2,05	2,47
Pendiente D-R <sup>b</sup> (DE)	9,87 (52,4)	2,25 (5,1)	1,18 (4,4)	7,36 (72,7)	6,24 (60,8)
ln pendiente <sup>c</sup> (DE)	1,44 (0,9)	1,12 (0,7)	0,94 (0,4)	1,05 (0,7)	1,06 (0,8)

<sup>a</sup>Caída en el FEV<sub>1</sub> del 20% o superior respecto al mejor FEV<sub>1</sub> posdiluyente durante cualquier dosis de metacolina del protocolo; <sup>b</sup>pendiente dosis-respuesta: % caída FEV<sub>1</sub>/dosis acumulada de metacolina (µmol); <sup>c</sup>transformación logarítmica de la pendiente dosis-respuesta.

**Prevalencia de asma, definida como combinación de hiperreactividad y síntomas relacionados con el asma, en las 5 áreas españolas participantes en el Estudio Europeo del Asma (tanto por ciento e IC 95%)**

	Albacete	Barcelona	Galdakao	Huelva	Oviedo
Sibilancias <sup>a</sup> (%)	25,6	22,1	21,9	20,6	18,1
SSR <sup>a,b</sup> (%)	11,9	10,5	11,1	12,4	13,4
Ataque de ahogo <sup>a</sup> (%)	10,2	4,1	2,8	8,1	5,9
Crisis de asma <sup>a</sup> (%)	1,5	2,3	0,6	1,0	0,8
Sintomático <sup>c</sup> (%)	10,2	5,8	3,6	8,1	6,3
HR <sup>d</sup> (%)	31,7	16,3	8,3	10,5	13,4
(IC 95%)	(28,6-36,6)	(10,8-21,8)	(5,5-11,2)	(6,4-14,7)	(9,1-17,8)
HR y sibilancias (%)	11,6	9,3	4,2	3,8	6,7
(IC 95%)	(8,2-15,0)	(5,0-13,6)	(2,1-6,2)	(1,2-6,4)	(3,5-9,9)
HR y SSR (%)	5,8	5,2	2,2	2,4	5,5
(IC 95%)	(3,3-8,3)	(1,9-8,6)	(0,7-3,7)	(0,3-4,5)	(2,6-8,31)
HR y sintomático (%)	4,7	3,5	1,1	1,0	1,7
(IC 95%)	(2,4-6,9)	(0,7-6,2)	(0,0-2,2)	(0,0-2,2)	(0,0-3,3)

<sup>a</sup>En los últimos 12 meses; <sup>b</sup>sibilancias en ausencia de resfriado (SSR); <sup>c</sup>sintomático de asma: despertarse por la noche por un ataque de ahogo, padecer una crisis de asma o tratamiento actual para el asma; <sup>d</sup>HR: hiperreactivo; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

La prevalencia de atopia<sup>160</sup> (presencia de anticuerpos IgE específicos en suero y/o reactividad cutánea) varió ampliamente según el área. Fue mayor en varones 40% frente al 29% en mujeres. El *Dermatophagoides pteronyssinus* fué el alérgeno más prevalente, excepto en Albacete que fué el olivo. Los sujetos de Huelva presentaron mayores prevalencias de seropositividad y muy alta sensibilidad cutánea.

En las siguientes figuras se muestran los datos comparativos de las 5 ciudades participantes en el ECRHS de SR, HB y Asma respectivamente.

Figura XV. Prevalencias de Síntomas Respiratorios en las 5 ciudades

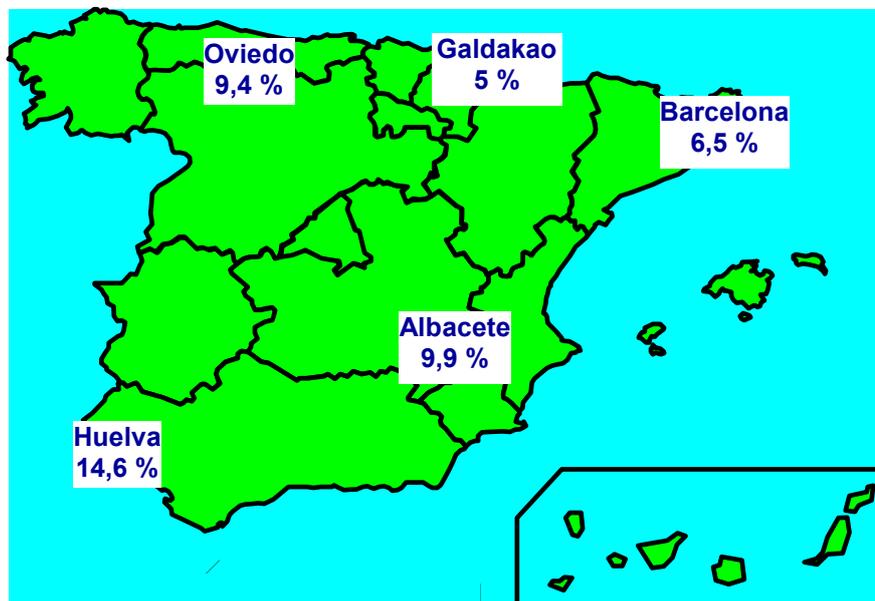


Figura XVI. Prevalencia de Hiperreactividad bronquial en las 5 ciudades

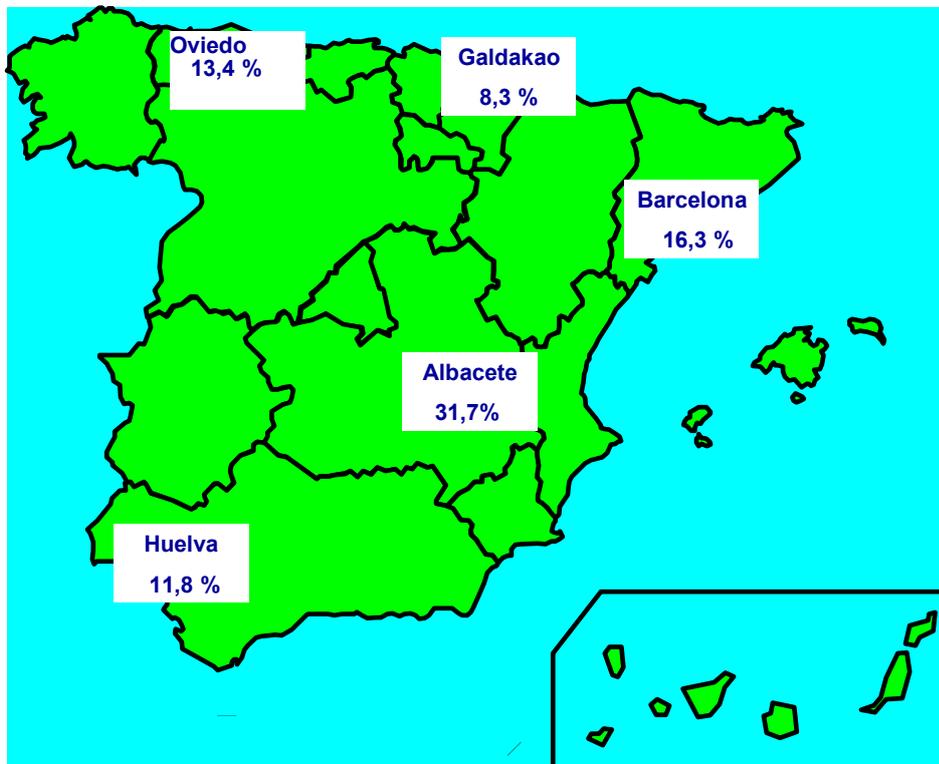
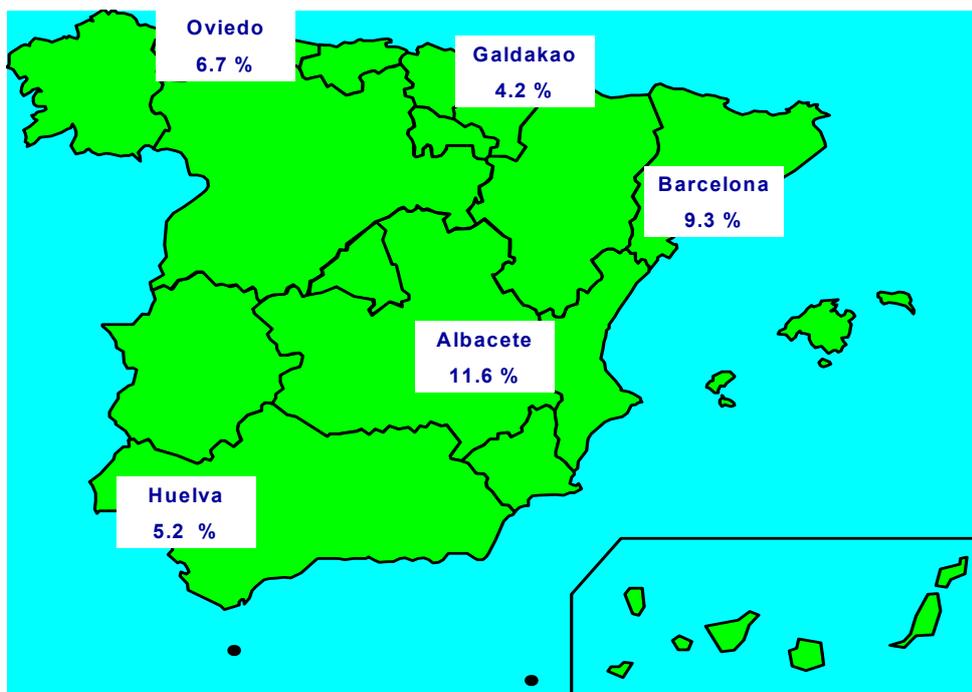


Figura XVII. Prevalencia de Asma en las 5 ciudades



El **ECRHS-II**<sup>66</sup> es un estudio multicéntrico de seguimiento llevado a cabo en 28 centros de Europa. En España el estudio se ha realizado en las 5 áreas siguientes: Albacete, Barcelona, Galdakao, Huelva y Oviedo. Se han estudiado a los participantes del ECRHS-I, llevado a cabo entre 1991 y 1992. La segunda etapa del estudio se llevó a cabo entre 1998 y 2001. Las personas que habían participado en el ECRHS-I fueron invitadas a participar en esta fase en el hospital de referencia de su área geográfica.

El estudio muestra un aumento de la prevalencia y el tratamiento del asma, sin que se incremente la de síntomas respiratorios, ni al incluir la HRB en la definición. Estos resultados<sup>65</sup> son concordantes con los del análisis europeo del ECRHS-II<sup>67</sup> y congruentes con la idea de que el actual aumento del reconocimiento de los síntomas de asma, de su diagnóstico y tratamiento en adultos es en gran parte consecuencia de la educación, del mayor conocimiento de los síntomas y/o de la mayor prontitud en la prescripción de los tratamientos, además de una mayor disposición de los médicos a establecer un diagnóstico de asma e iniciar el tratamiento. Tabla XIII.

Cambios ajustados (por centro, sexo, edad y hábito tabáquico) en la prevalencia de síntomas respiratorios

	Prevalencia basal (%)					Cambio de prevalencia por año (IC del 95%)	p (heterogeneidad entre centros)
	Albacete	Barcelona	Galdakao	Huelva	Oviedo		
Sibilancias	19,9	17,5	17,3	19,1	16,7	0,24 (-0,03 a 0,51)	0,350
Sibilancias sin resfriado							
Huelva				9,7		0,55 (-0,04 a 1,14)	0,060
Otros	9,7	11,0	8,8		11,9	-0,10 (-0,3 a 0,09)	
Falta de aire							
Huelva				1,6		0,94* (0,38 a 1,51)	0,032
Otros	8,5	1,9	0,2		3,7	0,13 (-0,05 a 0,30)	
Despertarse por falta de aire	6,7	2,7	2,6	8,0	5,3	0,24* (0,05 a 0,43)	0,661
Tos							
Albacete	8,4					-0,97 (-1,48 a -0,45)	0,079
Otros		0,3	0,2	14,8	6,5	-0,17 (-0,41 a 0,06)	
Expectoración							
Albacete	16,9					-0,57* (-1,08 a -0,05)	0,078
Otros		10,8	9,6	16,3	12,6	0,09 (-0,16 a 0,34)	
Asma alguna vez	2,8	3,2	1,0	2,3	2,9	0,34* (0,20 a 0,48)	0,348
Asma diagnosticada	2,2	3,0	0,9	2,8	2,1	0,26* (0,13 a 0,39)	0,870
Ataque de asma en los últimos 12 meses	0,8	1,2	0,0	0,7	0,9	0,05 (-0,04 a 0,14)	0,482
Asma tratada	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	0,16* (0,07 a 0,25)	0,431
Asma: síntomas	9,2	5,6	5,4	9,9	8,1	0,41* (0,21 a 0,61)	0,715
Asma + hiperreactividad bronquial	1,3	2,4	1,0	1,6	2,3	0,06 (-0,07 a 0,18)	0,630

IC: intervalo de confianza.  
\*p < 0,05.

Tabla XIV. Prevalencias síntomas respiratorios ECRHS I - II

**Prevalencia (%) de síntomas respiratorios en el ECRHS-I y el ECRHS-II según cambios en hábito tabáquico**

	NF-NF		EF-II		NEF-F		F-F	
	I	II	I	II	I	II	I	II
Sibilancias	9,3	13,2	20,9	12,0*	9,8	33,3*	34,8	42,2*
Sibilancias sin resfriado	5,0	5,0	9,7	4,9*	7,8	11,8	18,9	22,6
Falta de aire	5,5	7,7	4,5	6,4	3,9	7,8	5,7	7,6
Despertarse por falta de aire	4,8	5,9	6,7	9,0	5,9	7,8	7,0	10,1
Tos en invierno	8,6	7,3	11,6	6,0*	11,8	17,6	23,1	22,8
Expectoración	6,6	7,1	14,9	8,3*	7,8	21,6*	17,0	18,1
Asma alguna vez	4,8	8,0*	3,4	7,8*	3,9	9,8	2,8	5,1
Asma diagnosticada	4,5	7,3*	3,0	6,0	3,9	9,8	2,3	4,0
Ataque de asma en los últimos 12 meses	3,0	3,0	1,5	3,0	2,0	2,0	0,6	1,5
Asma tratada	2,3	3,4	1,1	3,0	0,0	3,9	0,0	1,0*
Asma: síntomas	6,6	8,7	7,1	11,7	5,9	13,7	7,2	11,2*
Asma + hiperreactividad bronquial	3,1	2,9	2,0	3,6	2,9	2,6	1,3	2,6

EF-II: exfumador en el segundo tiempo del estudio; F-F: fumador en los 2 tiempos del estudio; NEF-F: nunca fumador o exfumador en el primer tiempo del estudio y fumador en el segundo; NF-NF: no fumadores en los 2 tiempos del estudio.

\*p < 0,05 en cuanto a diferencias de aumento o disminución de la prevalencia, ajustada por edad, sexo y centro.

Resultados de la prevalencia de ECRHS-II de síntomas de asma y sus diferencias respecto a los datos obtenidos en el ECRHS-I

Tabla XV. Prevalencia síntomas de asma en ECRHS II

	<i>Barcelona</i>		<i>Galdakao</i>		<i>Albacete</i>		<i>Oviedo</i>		<i>Huelva</i>	
	91	99	91	99	91	99	91	99	91	99
<b>Sibilancias</b>	<b>18.07</b>	<b>21.72</b>	<b>20.78</b>	<b>22.78</b>	<b>25.52</b>	<b>27.92</b>	<b>20.00</b>	<b>22.82</b>	<b>20.31*</b>	<b>30.39*</b>
<b>SSR</b>	<b>8.91</b>	<b>10.11</b>	<b>10.49</b>	<b>9.17</b>	<b>11.49</b>	<b>13.64</b>	<b>13.52</b>	<b>11.62</b>	<b>11.11*</b>	<b>18.63*</b>
<b>Ataques de ahogo</b>	<b>3.05</b>	<b>6.37</b>	<b>2.88</b>	<b>6.11</b>	<b>10.11</b>	<b>8.77</b>	<b>6.48</b>	<b>9.50</b>	<b>9.58</b>	<b>11.76</b>
<b>Crisis de asma</b>	<b>1.27</b>	<b>2.95</b>	<b>1.03</b>	<b>1.11</b>	<b>1.61</b>	<b>2.28</b>	<b>0.85</b>	<b>3.31</b>	<b>1.15</b>	<b>2.94</b>
<b>Síntomas de asma</b>	<b>4.07*</b>	<b>8.86*</b>	<b>4.12*</b>	<b>8.33*</b>	<b>10.34</b>	<b>10.71</b>	<b>6.76*</b>	<b>12.40*</b>	<b>9.58</b>	<b>13.24</b>
<b>Tratamiento de asma</b>	<b>1.27</b>	<b>2.58</b>	<b>1.03</b>	<b>2.50</b>	<b>1.15</b>	<b>2.28</b>	<b>1.13</b>	<b>2.48</b>	<b>0*</b>	<b>3.43*</b>

---

Se encontraron diferencias significativas en el aumento de las tasas de prevalencia en cuanto a sibilancias y sibilancias sin resfriados en Huelva y síntomas de asma en las áreas de Galdakao y Oviedo.

Existe una disminución significativa de la prevalencia de hiperreactividad bronquial en Albacete y en general el conjunto del área española con respecto al primer estudio

### **Hiperreactividad bronquial**

Tabla XVI. Comparativa de HB

	ECRHS-I	ECRHS-II
Barcelona	16,57%	24,84%**
Galdakao	8,54%	5,38%**
Albacete	32,15%	12,08%*
Oviedo	16,39%	14,21%
Huelva	14,29%	11,86%
Total	17,75%	12,51%*

---

---

#### **1.5.4 Estudio de las Enfermedades Respiratorias de Huelva. Niños que al inicio del estudio tenían entre 11 y 16 años.**

Desde 1991 se viene realizando un estudio epidemiológico con el fin de conocer la prevalencia de síntomas respiratorios y asma bronquial en nuestra población, así como posibles factores etiológicos implicados. Se estudió mediante encuesta epidemiológica los síntomas respiratorios, a todos los adolescentes escolarizados (9.644) de 6, 7 y 8 de EGB de Huelva capital. Posteriormente se realizó un subestudio a una muestra aleatoria seleccionada de ellos, mediante un cuestionario más completo relacionado con síntomas respiratorios además de pruebas alérgicas y de función pulmonar. A todos éstos, se les hizo tanto el cuestionario ampliado como pruebas objetivas consistentes en test de metacolina (MT) y test cutáneos (TC).

El cuestionario ha sido modificado del utilizado en el estudio del European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) I. Todas las preguntas han sido obtenidas del cuestionario sobre síntomas bronquiales de la IUALTD. Lo realizaban los alumnos en colaboración con sus padres y recogía preguntas sobre la presencia de sibilancias en los últimos 12 meses, despertares por falta de aire u opresión nocturna, tos nocturna y/o habitual, si había padecido ataques de asma, si había tomado medicación para el asma en los últimos 12 meses, existencia de rinitis y datos de filiación incluyendo tiempo de residencia en la ciudad.

Hicimos prueba de provocación bronquial con metacolina con dosis creciente llegando a una dosis máxima acumulada de 1 ing, en los sujetos que presentaban una espirometría basal normal. Aumentábamos la dosis de metacolina de forma creciente hasta llegar a la dosis máxima acumulada, a no ser que previamente se objetivara un descenso igual o mayor al 20% del FEV<sub>1</sub> obtenido tras la inhalación de suero fisiológico. Como medidas de HB utilizamos los valores de PD<sub>20</sub> y la Pte dosis-respuesta, entendida ésta, como

---

el % de descenso del FEV1/Dosis acumulada, tras la adición de una constante -k=3- para evitar números negativos y su posterior transformación logarítmica.

También se hicieron test cutáneos frente a 11 neumoalergenos (Phazets): Dermatofagoides pteronissimus, gramíneas, olivo, abedul, gato, perro, Alternaria, Cladosporium, Parietaria, hierba timotea y plantago. Se consideró positivo las induraciones iguales o superiores al control de histamina y siempre que la media de sus diámetros fuera igual o superior a tres milímetros. Atopia fue definida como la positividad a uno o más neumoalergenos

Se extrajo una muestra de sangre para determinación de Inmunoglobulina E sérica total y específica

A continuación mostramos la frecuencia de síntomas respiratorios (SR), en estudios realizados en niños de distintas ciudades españolas. Resultados del Estudio ISAAC (niños de 13-14 años) en las tres primeras ciudades. Los resultados de Huelva corresponden a niños de 11 a 15 años.

Tabla XVII. Comparativa prevalencia síntomas y asma entre Huelva y ciudades ISAAC.

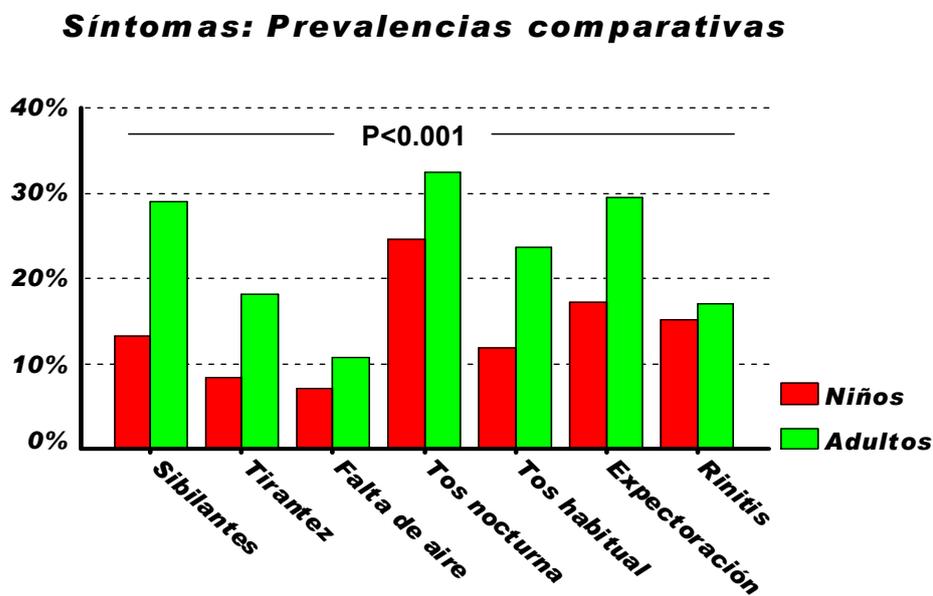
	Sibilancias (12 m)	Tos nocturna	Asma (alguna vez)
Barcelona	14.0%	21.0%	11.0%
Valladolid	5.5%	26.8%	6.4%
Bilbao	11.8%	26.4%	16.0%
Huelva	13.2%	24.8%	4.2%

---

### 1.5.5 Estudios que comparan nuestras poblaciones de niños y adultos.

Como hemos indicado anteriormente, comparamos las dos poblaciones al realizar la misma metodología.

Figura XVII. La frecuencia de síntomas respiratorios mediante el cuestionario de screening se representó así:



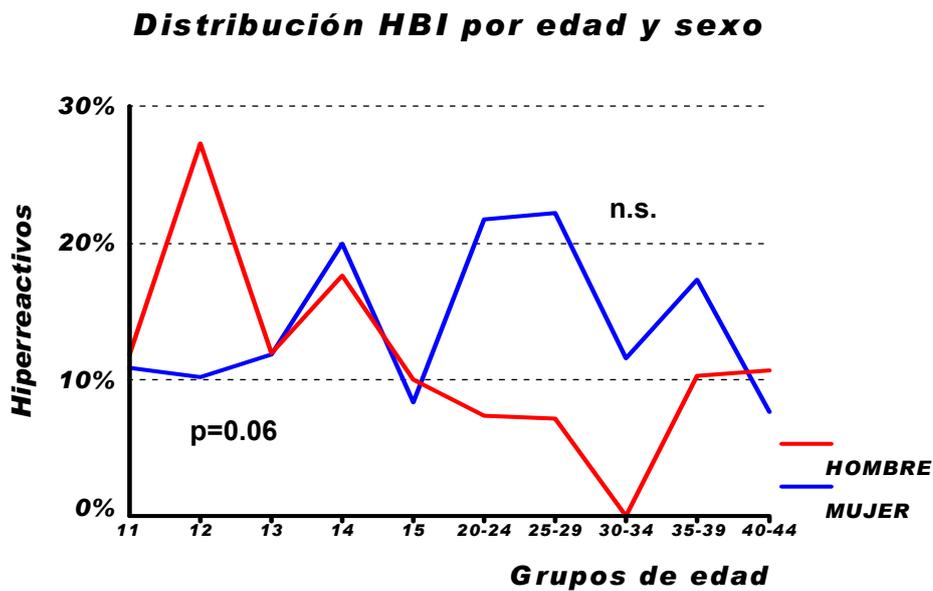
Los ataques de tos y las sibilancias fueron los más frecuentes.

El 11,8 % de los niños (IC95%: 11.1-12.7%) y el 14,3% de los adultos (IC95%: 13.2-16.1%) pertenecían al grupo sintomático (GS), es decir, eran sujetos con alta probabilidad de padecer asma según cuestionario y el modelo de síntomas planteado. Los síntomas que más se relacionaron con la probabilidad de padecer asma, según dicho modelo, fueron las sibilancias (OR=5,96 en niños y 3,12 en adultos) y la opresión torácica nocturna (OR=5,59 en niños y 7,09 en adultos). Entre los adultos, las sibilancias y la expectoración

(incluso tras controlar por tabaquismo) eran más frecuentes en los varones, mientras que la tos nocturna lo era en las mujeres.

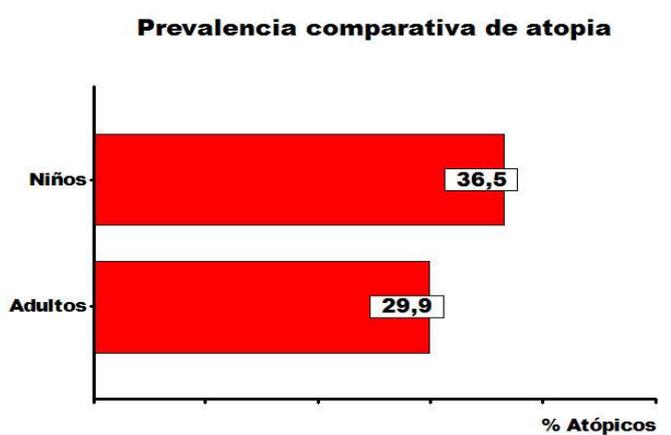
El 14,9% (IC95%: 12.3-18.1%) de los niños y el 11,8% (IC95%: 8-16.9%) de los adultos tuvieron el test de metacolina positivo, es decir, mostraron HB.

Figura XVIII



Los **tests cutáneos** (TC) fueron positivos a alguno de los 11 neuroalergenos testados, es decir, presentaron atopia, el 36,5% de los niños (IC95%: 32.6-40.3%) y el 29,9% de los adultos (IC95%: 24.2-35.7%).

Figura XIX



El dermatofagoides pteronissinus fue el neumoalergeno que mostró mayor número de positividades, seguido de las gramíneas

Figura XX. Hipersensibilidad a alergen.

### Hipersensibilidad a alergen

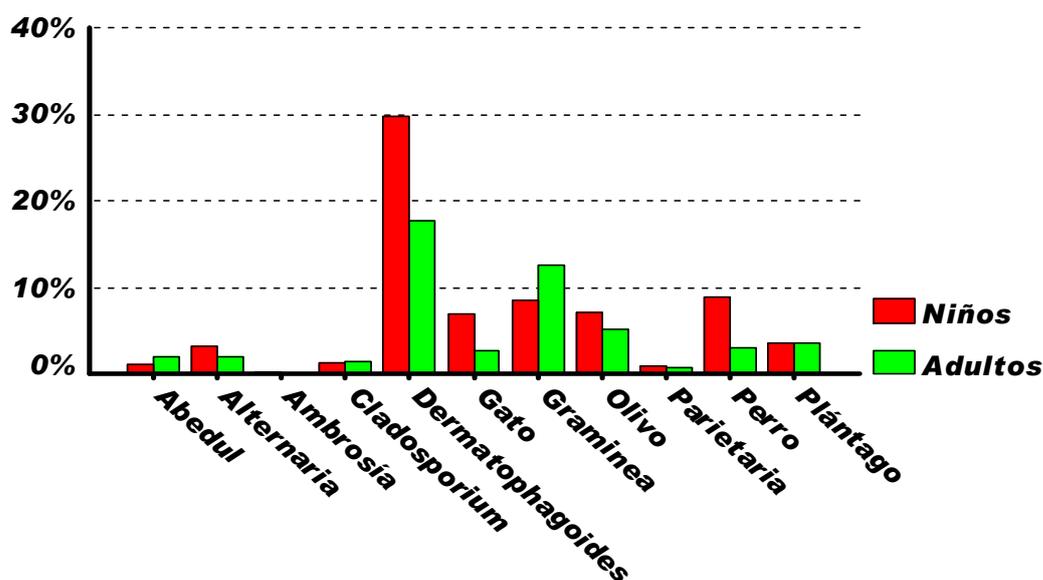
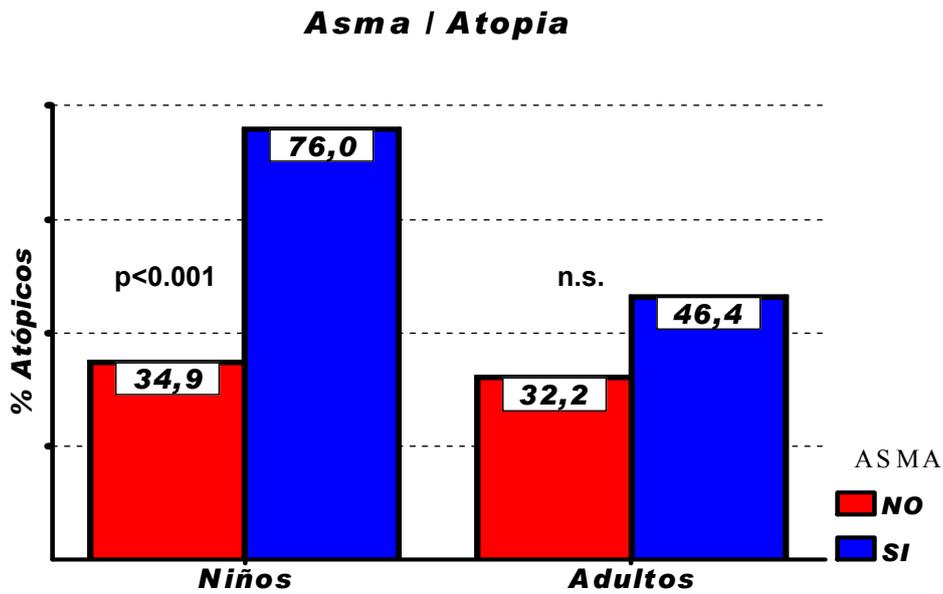


Figura XXI. Los valores medios de la Inmunoglobulina E total (IgEt) fueron de 210,2 unidades internacionales (UI)/ml en los niños y 123,8 UI/ml en los adultos ( $p=0.001$ ). El valor de la IgEt que mejor discriminaba entre asmáticos y no asmáticos era de 145,4 UI/ml en los niños y de 96,6 UI/ml en adultos.



Entre los marcadores de atopia estudiados, los TC se relacionaron con el asma (sibilantes + HB) de forma más evidente en los niños.

Figura XXII.



Entre los adultos, el marcador de atopia que más se relacionó fue la IgEt. Relación entre asma (Sibilantes + HB) y valor de IgEt.

Tabla XVIII. Relación IgE y test cutáneos.

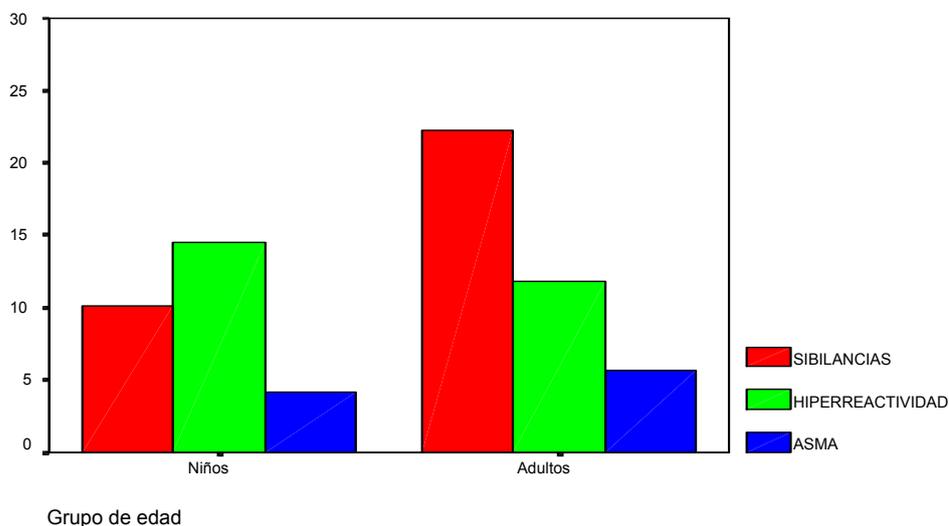
		Coefficiente	p	Odds Ratio
Niños	IgEt	0.0005	0.22	
	Tests cutáneos	0.9773	0.0034	2.65
Adultos	IgEt	0.0015	0.02	1.0015
	Tests cutáneos	0.0004	0.99	

---

Los niños eran más hiperreactivos que los adultos (15 versus 12%), sin embargo las sibilancias eran más prevalentes en los adultos (22 vs 10%). Encontramos un 4.1% (IC95%: 2.7-6.1%) de niños con asma y un 5,7% (IC95%: 3.2-9.7%) de adultos

Prevalencia de sibilancias en los últimos 12 meses, HB y asma (Sibilancias + HB) en niños y adultos.

Figura XXIII. Prevalencias de SR , HB y asma



En la siguiente figura se muestra la evolución en la prevalencia de asma, test cutáneos positivos (atopia) o nivel de IgEt según la edad en niños y adultos. La atopia fue aumentando al aumentar la edad en los niños y, en los adultos, fue disminuyendo desde los 20 a los 44 años. La prevalencia de asma aumentó ligeramente desde los 11 a los 15 años y en los adultos fue algo mayor al aumentar la edad. El nivel de IgEt no mostró un patrón determinado.

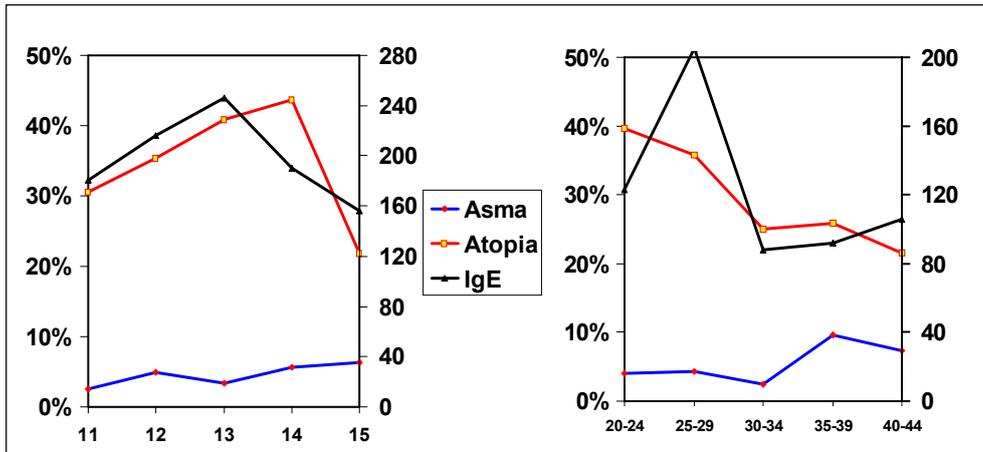


Figura XXIV.

Con respecto a los factores de riesgo para asma se muestran las siguientes figuras:

Figura XXV. Factores de riesgo para asma en niños

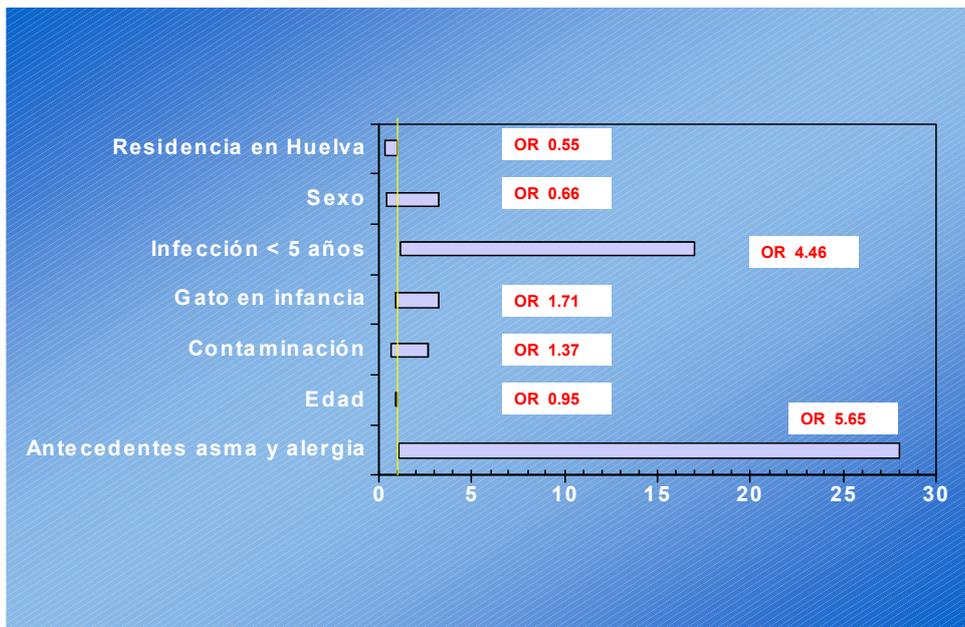


Figura XXVI. Factores de riesgo identificados en niños

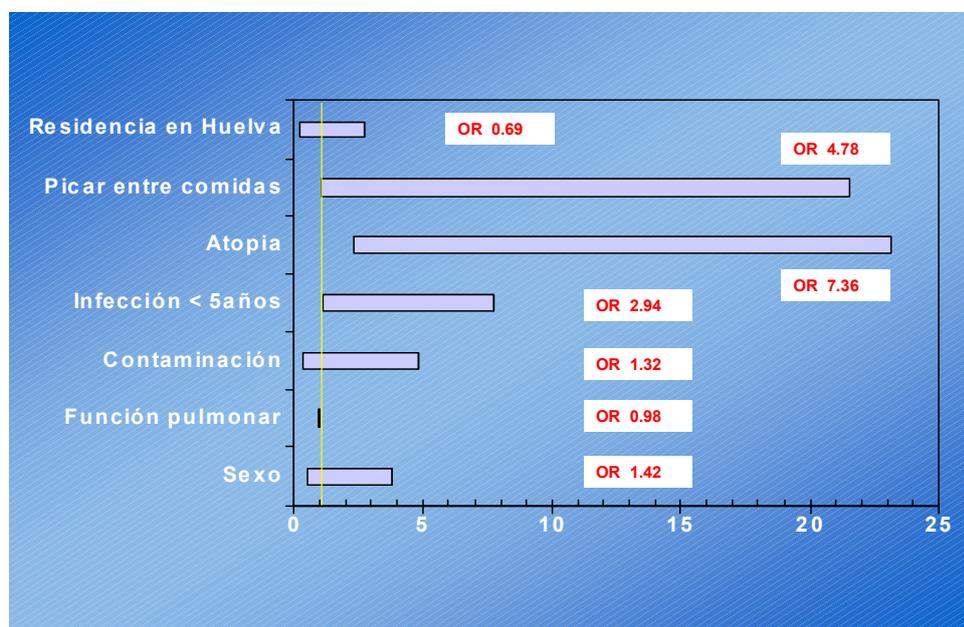


Tabla XIX. Factores de riesgo para asma en niños.

	<i>ASMA</i>	<i>ATOPIA</i>	<i>SÍNTOMAS</i>
<b>Factores claramente relacionados</b>	Atopia	Infecciones respiratorias con menos de 5 años	Infecciones respiratorias con menos de 5 años
	Infecciones respiratorias con menos de 5 años	Antecedentes familiares de asma	Atopia
	Picar entre comidas	Exposición a tabaco en infancia	Tabaquismo pasivo
<b>Factores posiblemente relacionados</b>		Exposición a niveles más altos de contaminación	Escuela con menos de 5 años
		Animales en la infancia	

Tabla XX. Factores de riesgo identificados en adultos

	<i>ASMA</i>	<i>ATOPIA</i>	<i>SÍNTOMAS</i>	<i>BRONQUITIS CRÓNICA</i>
<b>Factores claramente relacionados</b>	Atopia	Infecciones respiratorias con menos de 5 años  Antecedentes familiares de asma y atopia  Animales en la infancia (gatos)	Animales en la infancia  Atopia  Tiempo de residencia en Huelva	Antecedentes familiares de alergia  Fumar
<b>Factores posiblemente relacionados</b>	Antecedentes familiares de asma  Tiempo de residencia en Huelva  Exposición a niveles más altos de contaminación	Exposición a niveles más altos de contaminación	Infecciones respiratorias con menos de 5 años  Exposición a niveles más altos de contaminación	Exposición laboral a humos

### 1.5.6 ECRHS III

En este apartado, mencionar que nuestro grupo forma parte de nuevo de la tercera fase del Estudio Europeo de Asma. En ella se va a ahondar en la investigación de los factores genéticos del asma, mediante el estudio de una base de datos de un banco europeo de DNA. Del mismo modo, se intentará aclarar la influencia de los factores ambientales y su interacción con la susceptibilidad genética.

---

---

---

## **OBJETIVOS DEL ESTUDIO**



---

---

## **2. Objetivos del estudio.**

### **2.1 Objetivo principal**

- Estimar la incidencia de asma en nuestro medio de los adolescentes de Huelva que tenían entre 11 y 16 años en 1991-93 mediante el seguimiento de la misma población nueve años después.

### **2.2 Objetivos secundarios**

- Valorar los posibles factores de riesgo para los casos incidentes de asma en la población adolescente.
- Analizar comparativamente la incidencia y la prevalencia de los síntomas respiratorios, hiperreactividad bronquial y asma entre los adolescentes de este estudio y los adultos de entre 20 y 44 años del Estudio Europeo de asma (ECRHS I).

---

---

---

## **MATERIAL Y METODO**

---

---

### **3. METODOLOGÍA.**

La incidencia de una enfermedad refleja el número de nuevos casos aparecidos en un periodo de tiempo. Es un índice dinámico, que requiere seguimiento en el tiempo de la población de interés. Cuando la enfermedad es recurrente se suele referir a la primera aparición. Podemos estudiar la incidencia mediante el seguimiento longitudinal de una población y mediante dos cortes transversales en los mismos individuos en dos momentos determinados. Nosotros hemos optado por esta segunda opción para determinar la incidencia.

Cada estudio transversal está dividido en dos fases bien diferenciadas. En una primera fase se trata de obtener muestras “grandes” y determinar en ellas, con suficiente precisión, la frecuencia de síntomas y problemas respiratorios mediante un cuestionario corto. La segunda fase, con submuestras más reducidas con respecto a la inicial, tiene como objeto profundizar en el estudio de las personas seleccionadas, realizando unos cuestionarios más completos y una serie de pruebas objetivas.

**3.1 Diseño:** Estudio de Seguimiento, mediante una reevaluación sintomatológica y funcional, de la cohorte establecida en 1991-93 tras el estudio transversal inicial.

---

## 3.2 Primer corte transversal.

### 1ª fase de reclutamiento de niños y niñas.

Se administró un cuestionario breve sobre sintomatología respiratoria a los 9644 niños y niñas escolarizados en 6º, 7º y 8º cursos de EGB de la ciudad de Huelva en el año 1993. La edad de esta población estaba entre los 11 y los 15 años. El índice de escolarización era del 98%.

Todas las preguntas han sido obtenidas del cuestionario sobre síntomas bronquiales de la IUALTD <sup>13</sup>. Las contestaciones las realizaban los alumnos en colaboración con sus padres, y recogía preguntas sobre la presencia de sibilancias en los últimos 12 meses, despertares por falta de aire u opresión nocturna, tos nocturna y/o habitual, si había padecido ataques de asma, si había tomado medicación para el asma en los últimos doce meses, existencia de rinitis y datos de filiación incluyendo el tiempo de residencia en Huelva. Se muestra el cuestionario breve en el **apéndice I**. Dicho cuestionario ha sido validado en diferentes idiomas comparándolo con la respuesta bronquial a la metacolina<sup>12</sup>, y la versión en castellano ha sido realizada mediante el método de traducción y retrotraducción de la versión inglesa <sup>16</sup>.

Se consideró grupo sintomático a los que respondían positivamente a algunas de las siguientes preguntas:

- a) ¿se ha despertado por la noche a causa de un ataque de falta de aire en los últimos 12 meses?
- b) ¿ha tenido algún ataque de asma en los últimos 12 meses o
- c) ¿toma alguna medicación para el asma?

---

2ª fase de selección para un estudio más amplio.

Se seleccionó de forma aleatoria una muestra de 1024 niños y niñas. Tras el consentimiento de sus padres, se les realizaron las siguientes pruebas:

a) Cuestionario sobre síntomas respiratorios, diagnóstico de asma, antecedentes personales y familiares, rinitis, tabaquismo pasivo, contacto con posibles alérgenos, nivel socioeconómico, uso de medicación, años de estancia en Huelva, etc. **Ver tabla I**

b) Función pulmonar basal: fué valorada mediante espirómetro de campana de agua "Biomedin 9000" y se siguieron en la realización de las espirometrías, los criterios de fiabilidad y reproductibilidad de la American Thoracic Society (ATS). Los equipos están homologados tanto por ATS como por la European Respiratory Society (ERS).

c) Valoración de Atopia. (Se define atopia como la positividad a uno o más neumolérgenos) mediante:

La reactividad cutánea se evaluó mediante extractos alérgicos estandarizados y correspondientes todos a un mismo lote. Se aplicaron lancetas revestidas de antígeno (Phazet, Kabi-Pharmacia, Uppsala, Suecia) y dos lancetas de control (histamina y control salino) en la cara anterior del antebrazo. Después de 15 minutos se dibujaba el contorno de la pápula, un papel adhesivo era aplicado a la piel y después era transferido a la hoja de colección de datos. Se midió el diámetro mayor, su perpendicular por el punto medio y se calculó el diámetro promedio de ambos. Se consideraba que la

---

prueba era positiva cuando se producía una pápula mayor o igual a 3 mm a alguno de los siguientes alergenicos: abedul, *Alternaria*, ambrosía, centeno, *Cladosporium herbarum*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, olivo, *Parietaria judaica*, epitelio de gato, epitelio de perro o *Phleum pratense* en presencia de un control positivo a la histamina y un control salino negativo. (Lanceta no cargada).

Toma de una muestra de sangre para determinación de Inmunoglobulina IgE sérica total y específica : se solicitará a los sujetos la obtención de una muestra de sangre, realizándose la determinación de IgE total y específicas frente a Der p1, gato (Fel d1), hierba timotea, olivo y cucaracha (Bla g1) en el laboratorio del Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva.

d) Prueba de provocación bronquial con metacolina. Tiene como objeto averiguar la respuesta del árbol bronquial a una sustancia que produce un estrechamiento de la luz del bronquio y determinar así el grado de reactividad bronquial de cada sujeto. Se administraron dosis crecientes de metacolina mediante dosímetro Mefar MB3. La valoración de la función pulmonar basal y tras la inhalación de metacolina se determinó mediante espirómetro Biomedin. Las soluciones de metacolina se prepararon en la farmacia del hospital a partir del liofilizado preparado centralmente para todo el estudio en un centro de referencia en Barcelona. La prueba de provocación no se realizó a sujetos con FEV<sub>1</sub> menor de 1,5 litros o con FEV<sub>1</sub> menor del 70 % de su valor teórico, obtenido según ecuaciones de referencia españolas de Roca y colaboradores. La hiperrespuesta bronquial (HB) se definió como una caída superior al 20% de FEV<sub>1</sub> respecto al valor postdiluyente durante la prueba de provocación con metacolina con una dosis acumulativa de 5.117  $\mu$ mol o extrapolada de 8  $\mu$ mol.

---

e) Para el análisis de la relación con la contaminación atmosférica, la medición de la exposición se obtuvo de forma ecológica, basándonos en la estratificación de la ciudad en cuatro zonas, en función de su nivel de contaminación atmosférica, establecida en el documento “Valoración de la Contaminación Atmosférica en el Area Metropolitana de Huelva en base a Bioindicadores Liquénicos”, publicado por la Consejería de Medio Ambiente. El mapa se obtuvo mediante un modelo que integra la riqueza en bioindicadores líquénicos y los niveles de inmisión de SO<sub>2</sub> y NO<sub>2</sub> de la Red de Vigilancia y Control de la Contaminación Atmosférica. Se asignó a cada individuo a una zona de contaminación, según la ubicación de su colegio (niños) o domicilio (adultos).

La población adulta con la que se va a comparar se ha estudiado de igual forma siguiendo la metodología del ECRHS I

### **3.3 Segundo corte transversal**

Se ha realizado una segunda evaluación en el seguimiento de las dos poblaciones estudiadas entre 1991 y 1993 en nuestra ciudad: jóvenes adolescentes de 11 a 16 años (n= 714), incluidos en el Estudio de Enfermedades Respiratorias de Huelva (EERH), consiguiendo reclutar a 401 de los sujetos estudiados previamente (56.16%).

De la cohorte de adultos jóvenes de 20-44 años (n= 403), incluida en el estudio Europeo de Enfermedades Respiratorias (ECRHS-I) de Huelva, se pudo estudiar de nuevo a los 9 años unos 204 sujetos (75.23%).

Los dos estudios se realizaron a las mismas muestras, tanto de niños como de adultos, y con similar metodología.

---

Captación: entre los datos recogidos en el estudio transversal previo figuraba el nombre, dirección, teléfono y colegio de cada sujeto, por lo que fué previsible una alta recuperación de los participantes, que contaban además con el antecedente de haber colaborado ya con anterioridad. Tras una primera comunicación postal en la que se incluía una explicación somera de los objetivos del estudio, se les solicitaba de nuevo su colaboración. Posteriormente se citaron telefónicamente a los sujetos en el Hospital Juan Ramón Jiménez de Huelva.

Para analizar la posible limitación de nuestro estudio provocada por el índice de participación en la segunda evaluación, realizamos un estudio de no respuesta para comprobar la comparabilidad de los que participaron en ambos estudios y los que participaron sólo en el primero, y de esa forma analizar el posible sesgo de selección.

Al igual que en la fase previa se ha realizado en ambos grupos el mismo cuestionario sobre síntomas respiratorios, una espirometría y una prueba de provocación bronquial inespecífica con metacolina, entre otras determinaciones.

Se analiza el hecho de haber presentado sibilancias en los últimos 12 meses (“sibilancias actuales”). La hiperrespuesta bronquial (HB) definiéndola como una caída superior al 20% de FEV<sub>1</sub> respecto al valor postdiluyente durante la prueba de provocación con metacolina con una dosis acumulativa de 5.117 µmol o extrapolada de 8 µmol.

A efectos del análisis consideramos asmáticos a aquellos sujetos que han presentado sibilancias en los últimos 12 meses y además tienen hiperreactividad bronquial, que es la definición más ampliamente aceptada en la literatura médica<sup>6</sup>.

Algunos de los resultados se expresan mediante la **prevalencia**, es decir, la frecuencia de un síntoma o enfermedad en una población. Se expresa también su intervalo de confianza, que hace referencia al verdadero valor de la

---

prevalencia en la población, tal como lo podemos estimar a partir de la medición realizada en la muestra. El intervalo de confianza indica, por tanto, el margen de error con que se ha realizado la estimación de la prevalencia. Su cálculo fue realizado mediante el método de la chi-cuadrado.

Se considera **aparición** el hecho de no presentar el evento entre 1991-1993 y presentarlo en el seguimiento realizado a los 9 o 10 años. Sí se presenta en los dos estudios realizados durante el seguimiento se considera **persistencia**. El hecho de presentarlo en el primer estudio y no presentarlo en el segundo se considera **remisión**. Se determina la aparición, remisión o persistencia de sibilancias, hiperrespuesta bronquial y asma. Para el estudio de los cambios hacia incidencia o remisión se realizó un contraste de hipótesis mediante el test de McNemar, comparando de forma apareada los resultados de las dos evaluaciones realizadas.

La **incidencia anual de asma** fue estimada por el número de primeras ocurrencias de la enfermedad (en la primera exploración no presentaban asma y sí en el seguimiento realizado unos 9 años después) sobre el total de personas-tiempo acumuladas durante el periodo de seguimiento entre los que no presentaban asma inicialmente. El tiempo de seguimiento se calcula para cada sujeto desde la fecha de realización de la primera prueba hasta la realización de la segunda.

La **razón de incidencia** fue calculada como cociente entre la incidencia en los niños y la de los adultos jóvenes. La determinación de la razón de incidencia fue calculada con un intervalo de confianza del 95% (IC) mediante una hoja de cálculo. Los factores de riesgo estudiados son todos aquellos recogidos en el segundo cuestionario (cuestionario largo) que podrían influirán la aparición de asma. Estos sujetos son aquellos sujetos que no cumplían en el primer estudio las dos características de tener asma bronquial <sup>6</sup> (sibilancias en los 12 últimos meses e HB) según la definición epidemiológica adoptada por el grupo.

---

---

---

## **RESULTADOS**

---

---

#### **4. RESULTADOS**

Nuestro estudio analiza los datos de asma, HB y SR en una población infantil que en el año 1991-93 tenía entre 11 y 16 años y en la que estudiamos de nuevo 9 años después.

Los resultados que mostramos son especialmente los derivados de la segunda evaluación del estudio. Se consiguió estudiar a 401 (56%) de los “niños-adolescentes” y 204 (51%) de los “adultos jóvenes” analizados previamente.

El menor porcentaje de niños estudiados en el segundo corte puede estar influenciado por el periodo analizado, va desde los 11 a los 25 años, y que no se producen en otras edades en la que la vida “es más estable”. Desde la niñez-adolescencia a los primeros años de la edad adulta, se producen cambios de domicilio, creación de nuevas familias y emigración de muchos de ellos a otras ciudades para realizar estudios universitarios o trabajar, circunstancias que han dificultado su localización.

En las tablas 1-3 se muestra el estudio de no respuesta, tanto en niños - como en adultos, para analizar el posible sesgo de selección ocasionado por los índices de respuesta en el segundo estudio. Como uno de nuestros objetivos es la comparación entre niños y adultos mostramos en las tablas ambas poblaciones.

Entre los niños, había más del sexo femenino entre los que respondieron a la segunda exploración (40/52.17%), tienen más HB + sibilancias (1.26/5.36%), aunque el aumento no es significativo para HB y sibilancias por separado. Por otra parte, el diseño apareado utilizado minimiza cualquier posible sesgo de selección, que sí sería un problema si se tratara de un estudio de prevalencias.

Se puede apreciar que entre los adultos, no había diferencias en la composición por sexos, en la prevalencia de sibilancias, HB o asma entre los que respondían a ambos estudios y los que respondieron sólo al primero, por lo que podemos considerar que no existe ningún sesgo de selección.

Tabla 1. **Análisis de la no respuesta: en niños y adultos.**

No responden: Respondieron al primer estudio, pero no al segundo  
 Responden: Respondieron a ambos estudios. HB: Hiperrespuesta bronquial

	Niños					Adultos				
	No responden		Responden			No responden		Responden		
	n	%	n	%	p	n	%	n	%	p
Varones	147	60	187	47.8	0.002	51	52.6	144	47.1	0.34
Sibilancias	28	8.7	40	10.2	0.5	15	22.4	44	21.6	0.89
HB	31	13.2	60	16	0.35	6	11.5	21	11.8	0.95

Tabla 2. A continuación con más detalle el **estudio de no respuesta con respecto a sibilancias en niños**

Niños 11 a 16 años en 1991		Respondieron en 1991 y 2001			Chi-cuadrado de Pearson
		Sib en 1991 pero no en 2001	Sib en ambos cortes	Total	P= 0,51 (NS)
Sibilancias en 1991	Si	28 8,7%	40 10,2%	68 9,5%	
	No	293 91,3%	353 89,8%	646 90,5%	
Total		321 100%	393 100%	714 100%	

Tabla 3. Seguidamente con más detalle el estudio de no respuesta. Hiperreactividad bronquial en niños medida por metacolina.( PD20 extrapolada)

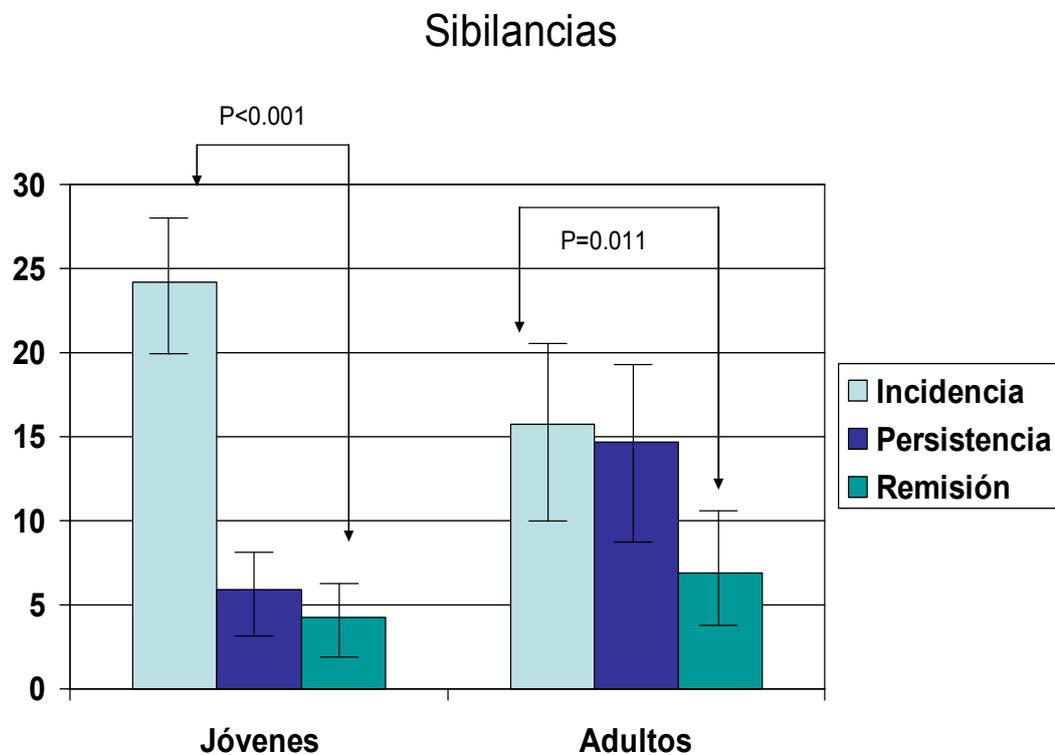
Niños 11 a 16 años en 1991		Respondieron en 1991 y 2001		Total	Chi-cuadrado de Pearson
		HB en 1991 pero no en 2001	HB en ambos cortes		P= 0,35 (NS)
Metacolina + HB en 1991	Si	31 13,2%	60 16%	91 14,9%	
	No	203 86,8%	315 84%	518 85,1% %	
Total		234 100%	375 100%	609 100%	

No encontramos diferencia, ni respecto a las sibilancias ni a la HB, entre respondedores y no respondedores. De esta forma, pensamos que los porcentajes obtenidos son suficientes para nuestro análisis y que no existe sesgo de selección.

---

A continuación vamos a exponer las incidencias, remisiones y persistencias de sibilancias, HB y asma comparadas en niños y adultos.

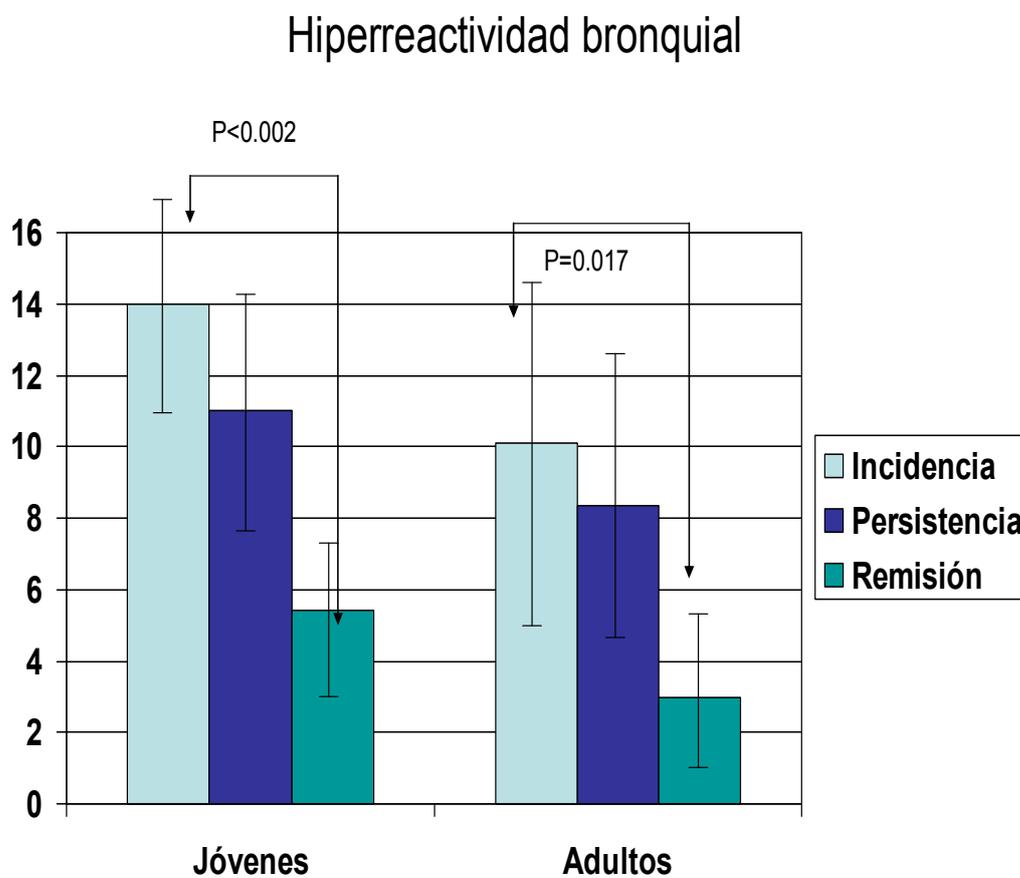
**Figura 1. En la que observa gráficamente los porcentajes de niños y adultos en los que se produce aparición, persistencia y remisión del parámetro Sibilancias.**



Al comparar en niños los casos de incidencia con los de remisión de sibilancias, encontramos que el porcentaje de nuevos casos supera de forma significativa a los de remisión. Este hecho también ocurre en adultos pero de forma menos evidente.

---

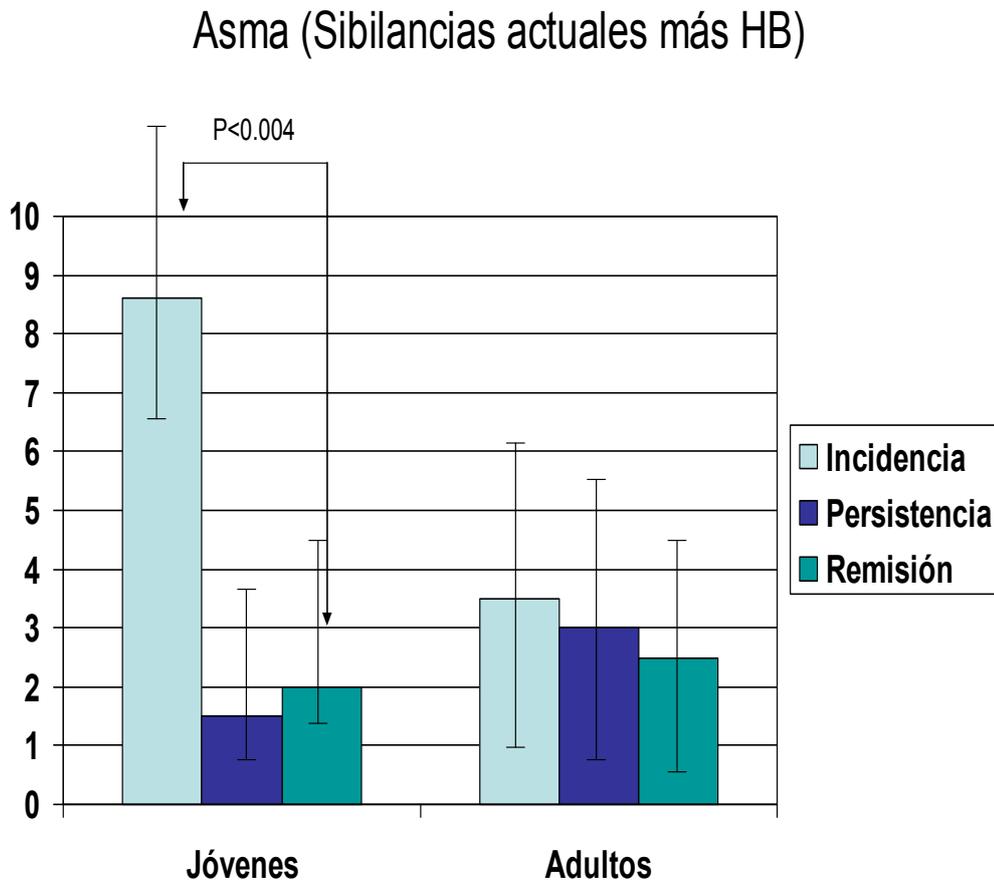
**Figura 2. En la que se muestran los porcentajes de aparición, persistencia y remisión de HB en los niños y adultos.**



El porcentaje de casos incidentes de HB supera a los de remisiones tanto en adolescentes como en adultos de forma significativa.

---

**Figura 3. Representación de los porcentajes de incidencia, remisión y persistencia de asma en adolescentes y adultos.**



Los casos incidentes de asma bronquial superan a las remisiones de forma significativa en los adolescentes. Este hecho en adultos no ocurre.

---

Los datos correspondientes las figuras anteriores son los siguientes:

- El 24.2% de los niños que no referían sibilancias en los últimos 12 meses en 1991, las presentaban en el estudio realizado 9 años después. Sólo el 4.3% de los que la tenían en 1991 no las referían en el segundo estudio. De esta forma, las apariciones superaban a las remisiones ( $p < 0.001$ ). También se produjeron más apariciones que remisiones en HB ( $p = 0.02$ ) y asma ( $p = 0.004$ ).
- En los adultos, aunque se encontraron más apariciones que remisiones en sibilancias ( $p = 0.011$ ) e HB ( $p = 0.017$ ), no se hallaron cambios significativos en el seguimiento respecto al diagnóstico epidemiológico de asma.

Respecto a la **incidencia acumulada anual** en los niños y adultos, las incidencias x 1000 personas/año de Sibilancias, HB y Asma, fueron las representadas en la tabla.

**Tabla 4. Incidencia anual acumulada**

	Sibilancias	HB	Asma
Niños	41.73 (IC95% 33.4-50.1)	25.83 (IC95% 18.9-32.8)	15.69(IC95%10.7-20.7)
Adultos	25.01(IC95%:16.30-33.70)	13.40(IC95%:7.10-19.70)	4.76(IC95%:1.20-8.30)

Al comparar las incidencias acumuladas de Sibilancias, HB y Asma entre niños y adultos, pudimos comprobar que la incidencia de Sibilancias es 1.67 veces mayor en niños que en los adultos (IC 95%: 1.11-2.51), la incidencia de HB 1.93 veces mayor (IC 95%: 1.12-3.34) y la de Asma 3.3 veces mayor (IC 95%: 1.47-7.4).

Seguidamente vamos a analizar los **factores de riesgo** en los casos incidentes.

**Tabla 5. Análisis de los factores de riesgo que han influido en los casos incidentes de asma** (sibilancias en los últimos 12 meses e HB).

**Asociación con asma**

		<b>No</b>	<b>Si</b>
<b>Factores de riesgo</b>	Asma diagnosticada por un médico		Sibilancias en los últimos 12 meses
	Tabaquismo en la familia		Asma alguna vez
	Tabaquismo durante embarazo		Perro en la actualidad
	Género		Perro en la infancia
	Comer o picar antes comidas		Gato en la infancia
	Asma familiar		Edad mayor de 13 años
	Escuela antes de los 5 años		Pitos cerca de un animal
	Infección antes de los 5		Opresión cerca de un animal
	Moho en la casa		Síntomas nasales cerca animal
	Tener animales en casa		Sínt ocul cerca de una animal
	Obesidad		Tener un perro
	Eccema		
	Rinitis		
	Contaminación		
Prematuro			

En la tabla anterior mostramos las variables que tienen asociación positiva o negativa como factor de riesgo para asma. Estos datos recogidos estaban en el cuestionario largo realizado en el primer estudio por los individuos incidentes de asma en el segundo estudio realizado 9 años después.

Las tablas siguientes muestran la asociación entre el factor de riesgo recogidos en el cuestionario y los casos incidentes de asma.

**Tabla 6. Sibilancias en los últimos 12 meses.**

			Sibilancias y PD20 a 2mg		Total
			No	Sí	No
SIBILANCIAS	NO	Recuento	323	32	355
		% de SIBILANCIAS	91,0%	9,0%	100,0%
	SI	Recuento	13	5	18
		% de SIBILANCIAS	72,2%	27,8%	100,0%
Total		Recuento	336	37	373
		% de SIBILANCIAS	90,1%	9,9%	100,0%
			Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson			6,750(b)	1	,009

**Tabla 7. Asma alguna vez.**

			Sibilancias y PD20 a 2mg		Total
			No	Sí	No
ALGUNA VEZ ASMA	NO	Recuento	321	32	353
		% de ALGUNA VEZ ASMA	90,9%	9,1%	100,0%
	SI	Recuento	10	5	15
		% de ALGUNA VEZ ASMA	66,7%	33,3%	100,0%
Total		Recuento	331	37	368
		% de ALGUNA VEZ ASMA	89,9%	10,1%	100,0%
		Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	
Chi-cuadrado de Pearson		9,370(b)	1	,002	

**Tabla 8. Tener un perro cuando se inició el estudio.**

			Sibilancias y PD20 a 2mg		Total
			No	Sí	No
TIENE ALGUN PERRO	NO	Recuento	229	21	250
		% de TIENE ALGUN PERRO	91,6%	8,4%	100,0%
	SI	Recuento	84	15	99
		% de TIENE ALGUN PERRO	84,8%	15,2%	100,0%
Total		Recuento	313	36	349
		% de TIENE ALGUN PERRO	89,7%	10,3%	100,0%
		Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	
Chi-cuadrado de Pearson		3,494(b)	1	,062	

**Tabla 9. Tener un perro en la infancia.**

			Sibilancias y PD20 a 2mg		Total
			No	Sí	No
PERROS EN LA INFANCIA	NO	Recuento	184	16	200
		% de PERROS EN LA INFANCIA	92,0%	8,0%	100,0%
	SI	Recuento	68	15	83
		% de PERROS EN LA INFANCIA	81,9%	18,1%	100,0%
Total		Recuento	252	31	283
		% de PERROS EN LA INFANCIA	89,0%	11,0%	100,0%
		Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	
Chi-cuadrado de Pearson		6,101(b)	1	,014	

**Tabla 10. Tener un gato en la infancia.**

			Sibilancias y PD20 a 2mg		Total
			No	Sí	No
GATOS EN LA INFANCIA	NO	Recuento	221	21	242
		% de GATOS EN LA INFANCIA	91,3%	8,7%	100,0%
	SI	Recuento	22	6	28
		% de GATOS EN LA INFANCIA	78,6%	21,4%	100,0%
Total		Recuento	243	27	270
		% de GATOS EN LA INFANCIA	90,0%	10,0%	100,0%
		Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	
Chi-cuadrado de Pearson		4,534(b)	1	,033	

**Tabla 11. Tener pitos y/o opresión cuando se está cerca de animales, plumas o polvo**

			Sibilancias y PD20 a 2mg		Total
			No	Sí	No
PITOS CERCA DE ANIMALES, PLUMAS O POLVO	NO	Recuento	302	27	329
		% de PITOS CERCA DE ANIMALES, PLUMAS O POLVO	91,8%	8,2%	100,0%
	SI	Recuento	1	2	3
		% de PITOS CERCA DE ANIMALES, PLUMAS O POLVO	33,3%	66,7%	100,0%
Total		Recuento	303	29	332
		% de PITOS CERCA DE ANIMALES, PLUMAS O POLVO	91,3%	8,7%	100,0%
		Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	
Chi-cuadrado de Pearson		12,745(b)	1	,000	

**Tabla 12. Padecer síntomas nasales cuando se está cerca de animales, plumas o polvo**

			Sibilancias y PD20 a 2mg		Total
			No	Sí	No
SÍNTOMAS NASALES CERCA DE ANIMALES, PLUMAS O POLVO	NO	Recuento	275	22	297
		% de SÍNTOMAS NASALES CERCA DE ANIMALES, PLUMAS O POLVO	92,6%	7,4%	100,0%
	SI	Recuento	32	11	43
		% de SÍNTOMAS NASALES CERCA DE ANIMALES, PLUMAS O POLVO	74,4%	25,6%	100,0%
Total		Recuento	307	33	340
		% de SÍNTOMAS NASALES CERCA DE ANIMALES, PLUMAS O POLVO	90,3%	9,7%	100,0%
		Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	
Chi-cuadrado de Pearson		14,156(b)	1	,000	

**Tabla 13. Síntomas oculares cuando se está cerca de animales, plumas o polvo**

			Sibilancias y PD20 a 2mg		Total
			No	Sí	No
SÍNTOMAS OCULARES CERCA DE ANIMALES, PLUMAS O POLVO	NO	Recuento	280	22	302
		% de SÍNTOMAS OCULARES CERCA DE ANIMALES, PLUMAS O POLVO	92,7%	7,3%	100,0%
	SI	Recuento	27	10	37
		% de SÍNTOMAS OCULARES CERCA DE ANIMALES, PLUMAS O POLVO	73,0%	27,0%	100,0%
TOTAL		Recuento	307	32	339
		% de SÍNTOMAS OCULARES CERCA DE ANIMALES, PLUMAS O POLVO	90,6%	9,4%	100,0%
		Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	
Chi-cuadrado de Pearson		15,028(b)	1	,000	

**Tabla 14. Por edades. Diferenciando menores y mayores de los 13 años.**

			Sibilancias y PD20 a 2mg		Total
			No	Sí	No
Grupos de edad	<13	Recuento	182	13	195
		% de Grupos de edad	93,3%	6,7%	100,0%
	13+	Recuento	154	24	178
		% de Grupos de edad	86,5%	13,5%	100,0%
Total		Recuento	336	37	373
		% de Grupos de edad	90,1%	9,9%	100,0%
		Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	
Chi-cuadrado de Pearson		4,839(b)	1	,028	

Respecto al género, hemos encontrado en las edades analizadas un mayor riesgo de ser asmático en las mujeres aunque no llega a tener significación estadística.

**Tabla 15. Analisis de género como factor de riesgo.**

			Sibilancias y PD20 a 2mg		Total
			No	Sí	No
SEXO	NIÑOS	Recuento	164	13	177
		% de SEXO	92,7%	7,3%	100,0%
	NIÑAS	Recuento	174	24	198
		% de SEXO	87,9%	12,1%	100,0%
Total		Recuento	338	37	375
		% de SEXO	90,1%	9,9%	100,0%
			Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson			2,398(b)	1	,122

Mostramos el resultado que hemos obtenido con respecto al **FR contaminación en los adolescentes**, ya que el interés por este problema en la población general fue una de las causas que provocó el inicio del estudio. Dividimos a Huelva en 4 zonas, en cada una de ellas se midieron los niveles de SO<sub>2</sub> y NO<sub>2</sub> y concentración de líquenes. El plano de Huelva y las zonas se observan en el anexo.

**Tabla 16. Análisis de Contaminación como factor de riesgo.**

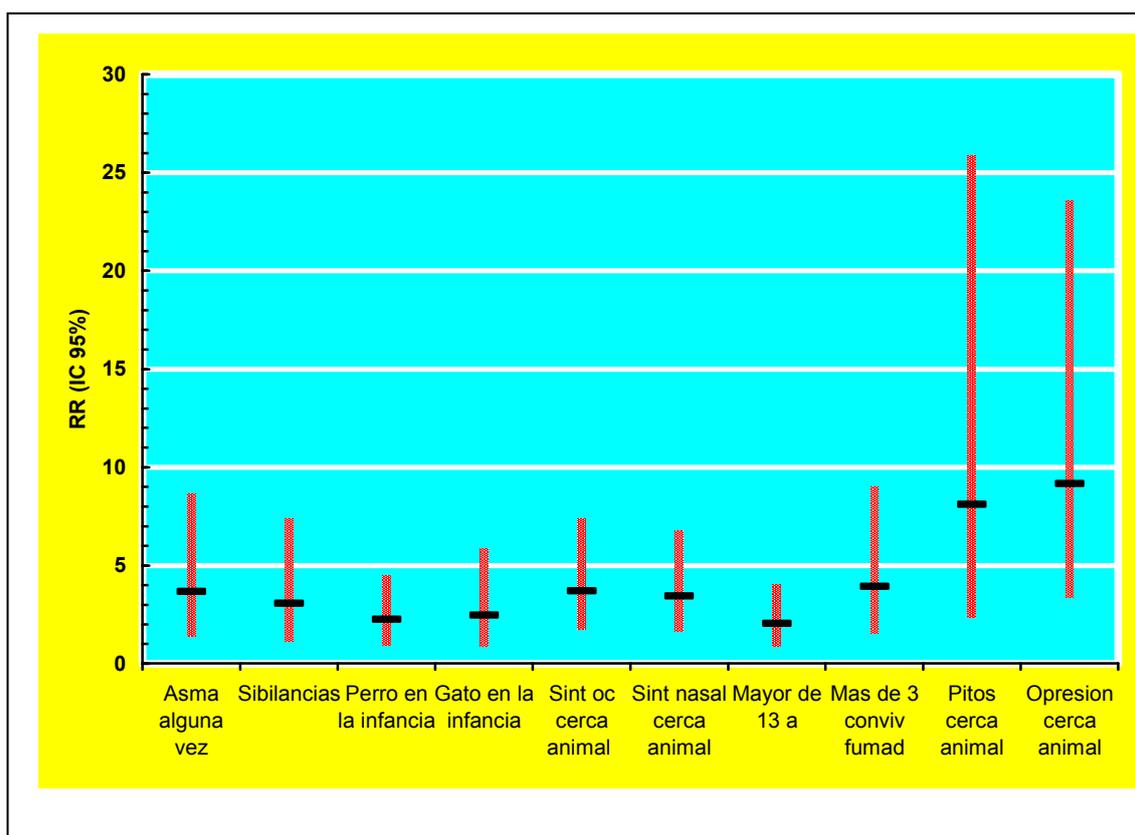
			Sibilancias y PD20 a 2mg		Total
			No	Sí	No
Zonas	1	Recuento	35	4	39
		% de zona	89,7%	10,3%	100,0%
	2	Recuento	36	1	37
		% de zona	97,3%	2,7%	100,0%
	3	Recuento	119	18	137
		% de zona	86,9%	13,1%	100,0%
	4	Recuento	149	14	163
		% de zona	91,4%	8,6%	100,0%
Total		Recuento	339	37	376
		% de zona	90,2%	9,8%	100,0%
			Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson			4,100(a)	3	,251

No se encontró asociación entre los casos incidentes de asma y asistir a colegio de las zonas de Huelva que estaban más o menos contaminadas.

Las zonas de estudio se dividieron en 4 según los niveles de contaminación recogidos. El orden numérico ascendente indica más contaminación.

Como resumen del estudio de factores de riesgo mostramos la siguiente figura y tabla.

**Figura 4. Riesgo Relativo de los FR en los casos incidentes**



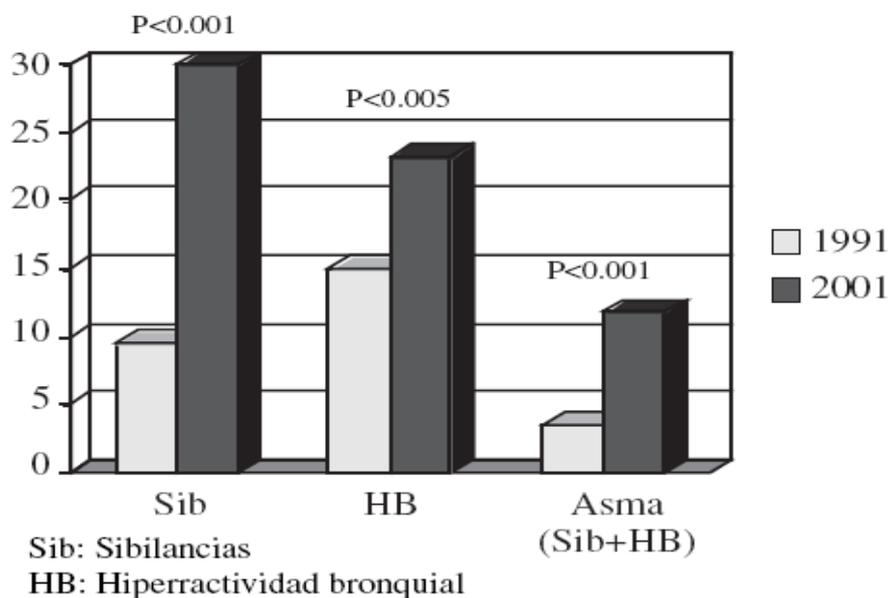
**Tabla 17. Riesgo Relativo de los FR en los casos incidentes Con IC 95%**

	Asma alguna vez	Sibilancias	Perro en la infancia	Gato en la infancia	Sint oc cerca animal	Sint nasal cerca animal	Mayor de 13 a	Mas de 3 conviv fumad	Pitos cerca animal	Opresión cerca animal
IC limite superior	8,46	7,2	4,31	5,68	7,2	6,59	3,83	8,83	25,66	23,4
IC limite inferior	1,6	1,32	1,118	1,07	1,91	1,81	1,09	1,76	2,57	3,59
Riesgo relativo	3,68	3,08	2,26	2,47	3,71	3,45	2,05	3,94	8,12	9,17

---

Uno de los objetivos de nuestro trabajo era comparar la población de adolescentes, objeto principal de nuestro estudio, con la de adultos del ECRHS. Hasta ahora hemos expuesto los datos de incidencia y factores de riesgo. Por último, vamos a exponer los datos comparativos de prevalencia de síntomas respiratorios, hiperreactividad bronquial y asma entre ambas poblaciones.

**Figura 5. Representación gráfica del cambio de prevalencias de SR, HB y Asma.** Se observa de forma evidente el aumento de prevalencia de las sibilancias en los dos cortes transversales de 1991 y 2001 en la población adolescentes.



**Tabla 18. Comparación de prevalencias de Síntomas Respiratorios, HB, Asma y el diagnóstico de asma realizado por un médico en los dos cortes transversales en los adolescentes. .**

		Año	
		1991	2001
Síntomas respiratorios  (%)	Pacientes	714	401
	Sibilancias	9,52-12	29,97*
	Falta de aire en reposo	5,58	14,86*
	Falta de aire con ejercicio	19,97	33,00*
	Despertar por falta de aire	6,24	6,80
	Ataque de asma	1,56	2,01
Tratamiento para asma		2,69	3,76
Hiperreactividad bronquial		14,94-14,2	23,20*
Asma		3,52-4,5	11,78*
Diagnóstico de asma por médico		7,08	6,52

---

Los datos que aporta esta tabla son sumamente interesantes, ya que observamos como los porcentajes de prevalencia obtenidos en los 2 cortes del estudio se modifican. Los síntomas respiratorios referidos en este segundo estudio han aumentado en su globalidad, pero sólo en el caso de las sibilancias, la falta de aire en reposo y con el ejercicio tienen una significación estadística. Con respecto a la HB también se observa un aumento estadísticamente significativo en esta cohorte de adolescentes con el paso de los años. La definición epidemiológica de asma utilizada requiere la presencia de síntomas e HB (sibilancias en los últimos 12 meses y test de metacolina positivo). Podemos observar que ambos sumandos de la definición han aumentado, por lo que es lógico pensar y así ocurre, un aumento del asma bronquial de forma significativa. Es importante destacar el dato recogido en último lugar de la tabla. Hay un descenso del porcentaje de sujetos que dicen tener asma diagnosticado por su médico con respecto al estudio anterior.

**En la tabla 19. Datos de prevalencia de sibilancias actuales, HB y asma de nuestro estudio, en comparación con otros publicados en niños.**

ESTUDIOS SOBRE PREVALENCIA DE SIBILANCIAS ACTUALES (12 MESES) –SIB-, HB Y ASMA EN NIÑOS

Estudios	Año	n	Edad(años)	Sib. (%)	HB (%)	Asma médico(%)	Asma epidem.(%)
Mataró <sup>25</sup>	1992	2216	9-14		6.9 (TCL)		
Huelva <sup>7</sup>	1993	7180	11-15	13.4%			
Huelva <sup>34</sup>	1991-1993	353	11-15	11%	14.2%(MT)		4.5
Barcelona <sup>22</sup>	1995	3033	13-14		11% (TCL)		4
ISAAC-I <sup>35,21</sup> (España) 8 ciudades	1993-1996	27407	6-7 13-14	3.5- 8.4% <sup>#</sup> 7.4- 14.6%			
ISAAC-III <sup>16</sup> (España) 11 ciudades	2001-2002	28445 (77-389) 31257 (151-455)	6-7 13-14	9.9 <sup>##</sup> 10.6 <sup>##</sup>		11.8 14.3	
S. Sebastián <sup>26</sup>	2000-2001	826	6-12	25.5	23 (TCL)	15.5	6.54
Mallorca <sup>36</sup>	2003-2004	608	8-15 Grupo: 12-15	18.1 11.5	10.5 (TCL)	15	3.4
Huelva	1991-1993 Cohorte 9 años después: 2001-2002	714 401	11-16 20-25	9.5 29.9	14.9 (MT) 23.20 (MT)	7.08 6.52	3.52 11.78
ISSAC <sup>28</sup>	1994-1995 2002-2003		6-7 (niños/as)	5.7 y 5.3 10.7 y 8.2*			
ISSAC	1994-1995 2002-2003		13-14 (niños/as)	9 y 9.6 9.3 y 9.2			

Año: año de realización del estudio

Asma (médico): Asma diagnosticado por un médico o respuesta positiva a la pregunta del cuestionario: "asma alguna vez".

Asma epidem.: Asma epidemiológico. Sibilancias actuales (últimos 12 meses) e HB.

TCL: Test de esfuerzo (test de carrera libre).

MT: Test de metacolina.

#: Mayor prevalencia en zonas costeras respecto a la meseta. Mayor prevalencia en Cádiz.

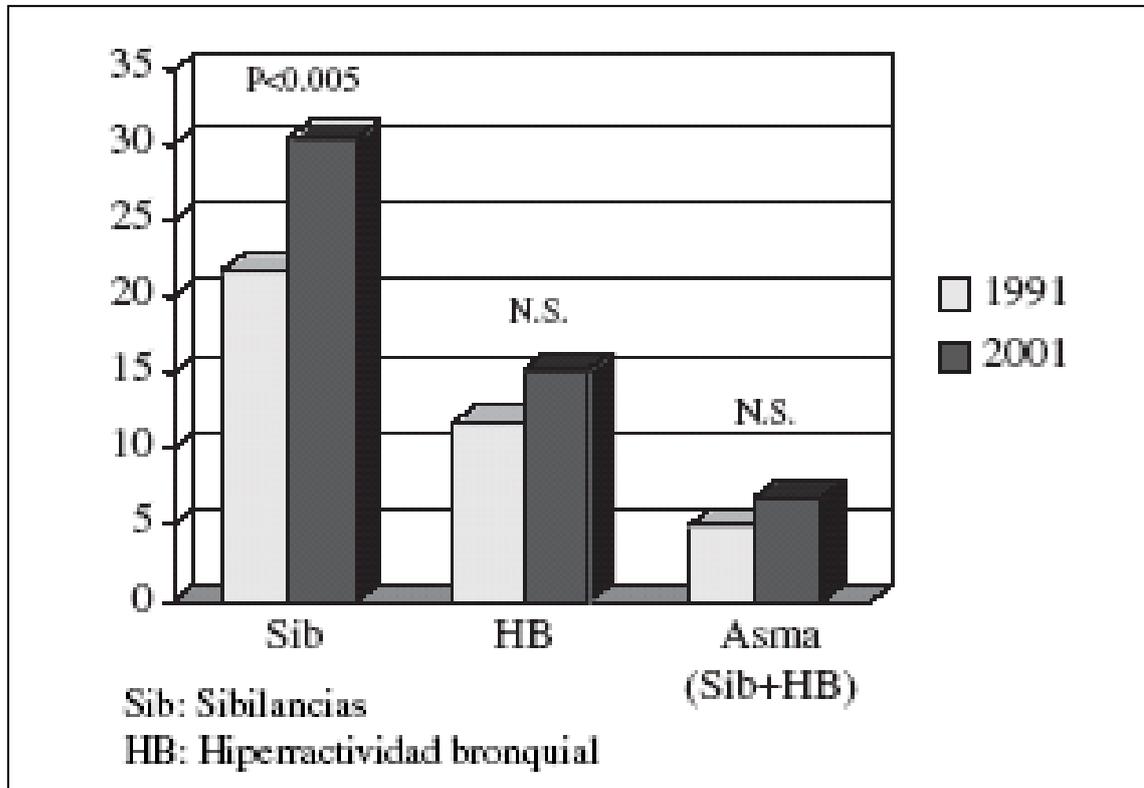
##: Mayores prevalencias en la zona atlántica (norte y noroeste).

**Tabla 20. Prevalencias de SR, HB y asma bronquial en los adultos**

		Año	
		1991	2001
Síntomas respiratorios	Pacientes	271	204
	Sibilancias	21,77	30,39*
	Falta de aire en reposo	4,80	11,76*
	Falta de aire con ejercicio	15,87	31,37*
	Despertar por falta de aire	14,76	11,76
	Ataque de asma	1,48	2,94
	Tratamiento para asma		3,43
Hiperreactividad bronquial	11,79	15,26	
Asma	4,94	6,86	
Diagnóstico de asma por un médico	3,32	2,94	

---

**Figura 6 correspondiente a prevalencias de SR, HB y asma bronquial en los adultos**



En los adultos objetivamos un aumento estadísticamente significativo de las sibilancias, que no es acompañado de la HB. Por tanto, a pesar de haber un aumento de la prevalencia de asma, no encontramos una significación estadística en esta última. Es evidente que existe una diferencia clara con los resultados en adolescentes.

---

---

## **DISCUSIÓN**

---

---

## 5. *Discusión*

Entre los aspectos más analizados en la Epidemiología del Asma se encuentran los estudios de prevalencia e incidencia de la enfermedad. En el análisis de la incidencia podemos obtener, entre otros aspectos, distinta información referente a las previsiones futuras de la enfermedad y a los factores de riesgo que pueden influir en la aparición de nuevos casos.

Un problema en los estudios de incidencia es la distinta metodología realizada, tanto en los diferentes conceptos del termino asma como en la interpretación de los resultados. La incidencia de una determinada enfermedad puede variar con la edad, en concreto en el asma, parece que las mayores cifras de incidencia ocurren en las etapas precoces de la vida y disminuye en la edad adulta. Por otra parte, las influencias genéticas y ambientales que influyen en una determinada población son muy diversas, y esto, puede dificultar la comparación de los datos obtenidos en los distintos estudios.

En nuestro estudio hemos analizado la incidencia de asma en una población de adolescentes de nuestra ciudad, Huelva. Varios son los aspectos que queremos destacar:

1.- Son escasos los estudios de incidencia en este rango de edad, a diferencia de lo que ocurre en la primera infancia y la edad adulta.

2.- En estos estudios es fundamental tener una metodología similar para poder comparar los resultados. En nuestro caso, la metodología empleada fue la del ECRHS, tanto en los niños como en los adultos.

3.- El estudio lo realizamos en la misma población, Huelva, con unas características determinadas, genéticas y medioambientales.

En los últimos años se han realizado dos grandes estudios multicéntricos a nivel mundial sobre la epidemiología del asma (ECRHS e ISAAC) de los que se ha obtenido una gran información que ha dado lugar a una abundante producción científica, como pocos estudios previos habían provocado. El

---

Estudio Europeo de asma <sup>14</sup>, que se inició en el año 1991 y se realizó hasta 1993 (ECRHS-I), se repitió de nuevo en 1999 y se ha seguido realizando hasta fechas recientes (ECRHS-II). En este nuevo estudio<sup>66</sup> se realizó un seguimiento de la población previamente analizada nueve años antes y en ella se repitieron, con similar metodología, el cuestionario de síntomas respiratorios y las pruebas de función pulmonar, espirometría y metacolina (MT), entre otras determinaciones. Nosotros hemos aprovechado el hecho de pertenecer al ECRHS para usar dicha metodología, ponerla en práctica en nuestro trabajo en adolescentes y así obtener como fruto, varios artículos científicos publicados y esta tesis sobre la incidencia de asma en una población de adolescentes.

Desde la década de los 80 los estudios epidemiológicos de asma han sido muy abundantes. Uno de los problemas principales que se han planteado desde entonces es definir asma desde el punto de vista epidemiológico. En nuestro caso también ha sido así. Algunos estudios han definido asma de forma diferente a la usada en este trabajo. De esta forma, algunos autores deciden llamar asma al diagnóstico realizado por un médico<sup>161</sup>, otros definen asma a la afirmación del sujeto haber tenido asma alguna vez con/sin sibilancias<sup>162</sup> y otros el hecho de tomar medicación para esta enfermedad. Nosotros optamos por usar la definición de asma realizada por Toelle <sup>6</sup> que incluye tanto síntomas, sibilancias en los últimos 12 meses, como tener una respuesta positiva a una prueba objetiva (la medición de la HB). Esta definición es la más consensuada en los últimos trabajos de epidemiología de asma.

Sabemos que la incidencia de una enfermedad refleja el número de nuevos casos aparecidos en un periodo de tiempo. Es un índice dinámico, que requiere seguimiento en el tiempo de la población de interés. Cuando la enfermedad es recurrente se suele referir a la primera aparición. Nuestro estudio estima la incidencia mediante el seguimiento longitudinal de una población y mediante la realización de dos cortes transversales en los mismos individuos en dos momentos determinados. El seguimiento de una enfermedad crónica intermitente como el asma plantea diversos interrogantes. Debido a la historia natural del asma, en la que pueden aparecer y desaparecer síntomas a

---

lo largo de los años, podemos encontrarnos datos conflictivos entre los dos estudios. Por ejemplo, como señalan Basagaña et al <sup>72</sup>, pueden referir tener asma o sibilancias desde hace más de 10 años en el segundo estudio y haber indicado que nunca han tenido asma en el estudio realizado inicialmente. Para intentar obviar este hecho hemos analizado los cambios que han ocurrido en las sibilancias actuales (en los últimos 12 meses) con lo que hemos minimizado el posible efecto “pérdida de memoria” y por otra parte, hemos analizado una medida objetiva, la HB.

Se estudiaron inicialmente, desde el año 1991 al 1993, 714 niños (11 a 16 años) a los que se les realizó el cuestionario estandarizado de síntomas relacionados con asma del ECRHS, una espirometría y una prueba de hiperreactividad bronquial inespecífica con metacolina (MT). A los 9 años se evaluó de nuevo esta cohorte, consiguiendo reclutar a 401 de los sujetos estudiados previamente (56.16%). La tasa de respuesta obtenida, a consecuencia de la dificultad de estos estudios, que exigen tanto respuestas a cuestionario como pruebas objetivas, son comparables a la mayoría de estudios publicados en estos rangos de edad y con este periodo de seguimiento <sup>74,67</sup>. El menor porcentaje de niños estudiados en el segundo corte puede estar influenciado por el periodo analizado, desde los 11 a los 25 años, y que no se producen en otras edades en la que la vida “es más estable”. Desde la niñez – adolescencia a los primeros años de la edad adulta, se producen cambios de domicilio, creación de nuevas familias y emigración de muchos de ellos a otras ciudades para realizar estudios universitarios, circunstancias que han dificultado su localización.

Para analizar la posible limitación de nuestro estudio provocada por el índice de participación en el segundo corte transversal, realizamos un estudio de no respuesta para testar la comparabilidad de los que respondieron a ambos estudios y los que respondieron sólo en 1991, y de esa forma analizar el posible sesgo de selección. Aunque encontramos mayor número de sibilantes y HB en los niños que respondieron tanto al primer estudio como al segundo frente a los que respondieron sólo al primero, esto no tuvo significación. Por

---

otra parte, el diseño apareado utilizado minimiza cualquier posible sesgo de selección, que sí sería un problema si se tratara de un estudio de prevalencias.

En los últimos años diversas publicaciones han analizado la incidencia de asma en distintas edades y diferentes poblaciones. El único estudio de incidencia en niños publicado en nuestro país del que tenemos referencia fue realizado por Arnedo et al <sup>79</sup> que estudia en Castellón una población de escolares-adolescentes de 6-7 años en el primer corte y de 14-15 años en el segundo. Obtienen una incidencia de asma del 5% de la población estudiada. Esto supone una incidencia estimada de asma de 8.2 casos por 1000 personas/año. El trabajo se realizó con la metodología del estudio ISAAC. La comparación con nuestro trabajo se puede realizar pero teniendo en cuenta dos aspectos fundamentales: a) Nuestro trabajo se realiza con una metodología diferente. Nosotros aplicamos la metodología del ECRHS. B) Estudiamos y analizamos la incidencia en edades diferentes. Nuestra población tenía inicialmente de 11-16 años y el segundo corte se realizó 9 años después, es decir a una edad de 21-26 años.

Nuestro estudio presenta una incidencia acumulada de asma de 15.7 casos por 1000 personas/año. Arnedo et al refiere tener una incidencia baja comparada con los estudios realizados en el norte de Europa y con los datos que nosotros aportamos. Ellos justifican los datos por que tienen una prevalencia baja-moderada de síntomas respiratorios y de asma, al igual que las áreas mediterráneas donde hay una prevalencia semejante. Nuestro estudio presenta una incidencia alta ya que los pocos estudios existentes en este grupo de edades tienen una incidencia variable entre 9-11 por 1000 personas/año en países nórdicos <sup>80</sup> y de 24 casos por 1000 personas en el Reino Unido <sup>125</sup>. En los estudios comentados anteriormente la metodología no fue similar, lo que dificulta la comparación de resultados, ya que las poblaciones, las edades, los criterios de inclusión – exclusión y el tiempo de seguimiento son diferentes. Nuestra definición de asma, al exigir síntomas en los últimos 12 meses e HB, se puede considerar una de las más exigentes.

---

La incidencia acumulada de sibilancias es semejante a la encontrada en otros estudios longitudinales. Strachan et al <sup>125</sup> en el Reino Unido realiza una estimación de la incidencia mediante el seguimiento de una población desde la infancia hasta los 33 años y encuentra una incidencia en torno a 40 casos por mil personas año. Estos datos son muy semejantes a los obtenidos por nosotros, teniendo en cuenta la definición usada, que sería la equivalente a sibilancias en los últimos 12 meses. En nuestro caso, la elevada incidencia se explica por el incremento en la aparición de los síntomas respiratorios y las escasas remisiones ocurridas en nuestra población. El conjunto de síntomas respiratorios no sólo se reduce a sibilancias en los últimos doce meses, sino también al resto de los evaluados en el cuestionario, como despertar por la noche, falta de aire con el ejercicio, etc... y que se pueden observar en la tabla 16.

Rönmark et al <sup>80</sup> obtienen una incidencia de asma diagnosticada por un médico de 9/1000/año, siendo más baja que la obtenida en Huelva. Nosotros hemos usado una definición incluso más restrictiva que la del citado autor, ya que además de los síntomas se requiere una prueba objetiva, e incluso así, la incidencia de nuestros adolescentes supera ampliamente a la anterior. Sin embargo, estos autores si tienen una incidencia de sibilancias en los últimos 12 meses semejante a la de Huelva, en torno a 40 casos por mil personas /año.

Nuestro estudio considera remisión de asma cuando los individuos que presentaban la condición de asmáticos en 1991-93 no la presentan 9 años después. Los datos que nosotros obtenemos reflejan un escaso porcentaje de remisiones, en torno al 2%. Los estudios nórdicos obtienen un alto porcentaje de las mismas, casi un 10%, que llega a ser 5 veces superior a la nuestra. Phelan et al<sup>163</sup> realizan un seguimiento de niños-adolescentes hasta la edad adulta. Obteniendo un 5 % de remisiones en los sujetos de 21 años de edad que presentan asma persistente. Los individuos con asma leve tienen porcentajes de remisiones más elevadas. La explicación que podemos dar a las escasas remisiones de nuestro estudio viene dada por la historia natural del asma, la gran mayoría de estas remisiones ocurren en la adolescencia y no en

---

este grupo de edad que podríamos clasificar de adultos jóvenes donde comienza a haber una estabilización de la enfermedad.

Por otra parte, entre los factores predictores más importantes de persistencia del asma está la existencia de HB<sup>164</sup>. En nuestra población existe un importante grado de hiperreactividad bronquial lo que hace que sea más complicada su desaparición.

Al analizar la aparición, persistencia o remisión de las distintas variables analizadas, sibilancias, hiperrespuesta bronquial, o ambas, los nuevos casos superan a las remisiones. En nuestro estudio, realizado con la misma metodología en ambos periodos, se muestra que en adolescentes las apariciones superan a las remisiones en sibilancias, HB y asma, mientras que en adultos, aunque tuvieron un comportamiento similar en sibilancias y HB, no se encontraron cambios significativos en el diagnóstico epidemiológico de asma. En este sentido, parece observarse que al aumentar la incidencia y disminuir las remisiones pues se incrementaría la prevalencia de la enfermedad.

Los hallazgos correspondientes a la alta incidencia de síntomas y asma son discordantes con los que presentan otros autores en esta última década. Mommers et al<sup>165</sup> realizan un estudio seguimiento de síntomas respiratorios desde 1989 hasta el año 2001 y encuentran una disminución clara de los síntomas con los años. Esto a su vez hace que disminuya la prevalencia, datos que difieren de nuestros hallazgos.

Thomsen et al<sup>76</sup> estudian una población de 12 a 41 años mediante un seguimiento longitudinal de 8 años. Estos autores encuentran en Dinamarca una incidencia de 4.5 casos por mil personas-año en hombres y 6.4 casos por mil personas-año en mujeres, mostrando que la incidencia de asma claramente disminuye con la edad, con una meseta a partir de los 20 años, datos muy similares a los encontrados en nuestro estudio. La mayor incidencia en jóvenes puede ser consecuencia de diversos factores. Además de la historia natural de la enfermedad, el posible efecto del tabaquismo en el incremento de la incidencia de

---

---

asma, como señalan Genuneit et al<sup>166</sup>, es un hecho a considerar. La posible influencia del tabaco, tanto sobre los síntomas respiratorios, en especial las sibilancias, como sobre la HB, fue más evidente entre los adolescentes, en los que habitualmente se inicia el tabaquismo (edad de comienzo media de 13 a 15 años).

Nuestros datos avalan el hecho evidente que es la disminución de la incidencia de la enfermedad al ir aumentando la edad. Nosotros hemos podido comparar, al realizar el estudio con igual metodología y en dos edades diferentes de la vida, la incidencia de asma en niños y adultos jóvenes de nuestra ciudad. En nuestro estudio la incidencia de asma era 3,3 veces superior en adolescentes que en adultos jóvenes al comparar las dos poblaciones. Estas dos poblaciones están sometidas a los mismos factores de riesgo medioambientales, de forma que debe haber algo que justifique este descenso tanto en la incidencia de sibilancias, HB y asma. Ciertos autores justifican la disminución en la HB basándose en el desarrollo de la remodelación de la vía aérea secundario a una inflamación persistente<sup>167</sup>. Esto a su vez implica una persistencia de los síntomas de asma y de la obstrucción bronquial, asociándose a un peor pronóstico.

Hemos observado un incremento en la aparición de HB respecto a la obtenida 9 años antes. Este aumento de las apariciones y escaso porcentaje de remisiones podría deberse al inicio en el consumo de tabaco. Chinn et al<sup>168</sup> asocian la HB con la sensibilización a ciertos alérgenos como son el gato, hongos y grama y en el caso de España sobre todo con el olivo y la grama. Este autor piensa que las variaciones en la atopia y por tanto en las sensibilizaciones afectaría a la prevalencia de la enfermedad. En el ECRHS italiano<sup>169</sup> se confirman los hallazgos anteriores, ya que sus datos hallan 3 veces más riesgo de HB en los sujetos con atopia. La medición de la HB parece reflejar la actividad y severidad del asma. No solo eso, sino que parece predecir la prevalencia de la enfermedad. En nuestro caso, existe un incremento parejo a las sibilancias, tanto en la aparición como en la persistencia, lo que se traduce en un aumento de la prevalencia y de la

---

incidencia de asma. El hecho de tener HB no se traduce en tener asma, pero si es una medida objetiva de la misma. Los resultados no se ven influenciados por los cuestionarios, ni las influencias socioculturales. Si comparamos los resultados con los adultos, encontramos que en éstos también se han aumentado ambos sumandos pero no lo suficiente como para tener un aumento estadísticamente significativo de la incidencia de asma.

Los factores de riesgo que hemos encontrado en los casos incidentes de asma y su riesgo relativo vienen reflejados en la figura 4. Hemos analizado todas las variables recogidas en el cuestionario largo de aquellos sujetos que no tenían asma bronquial en 1991-93 y 9 años después si se detecta.

Las sibilancias en los últimos doce meses es el único síntoma que predice con un RR de 3.08 la aparición de asma. Este hallazgo es observado también en el estudio realizado por Celeste et al<sup>170</sup>. Esta autora realiza un estudio de seguimiento para describir incidencia y remisión. Las sibilancias son un factor independiente para el desarrollo de asma con un OR es de 3.61. La sibilancias con disnea son el mejor predictor de asma con una sensibilidad de 82%, una especificidad de 90% y un índice de Youden de 0.72. Cuando se utiliza el parámetro sibilancias solo, se torna más sensible (un 94%) y algo menos específica (76%) con un índice de Younde de 0.70.<sup>171</sup> No encontramos relación con otros síntomas presentes en 1991 y que en el futuro indiquen tener asma.

Con respecto a las cuestiones ser diagnosticado de asma por un médico o tener asma alguna vez, es la segunda la que predice con un RR de 3.68 tener asma. Nuestro grupo ya analizó en 2004 la relación entre el diagnóstico clínico de asma y el diagnóstico epidemiológico de asma, aunque ciertos autores en los estudios epidemiológicos utilizan como gold estándar la pregunta ser diagnosticado de asma por un médico, ya que su sensibilidad y especificidad es alta<sup>172</sup>, nosotros encontramos que el 10, 4 % de la población tenía el diagnóstico de asma realizado por un médico y sólo el 27.5 % de ellos cumplían los requisitos para asma epidemiológico.

---

El tabaquismo fue analizado en sus diferentes modos de exposición. En el primer corte de nuestro estudio no incluimos en el cuestionario la pregunta sobre el hábito tabáquico, por lo que no podemos analizar el tabaquismo activo como factor de riesgo de casos incidentes, aunque si el tabaquismo pasivo. No encontramos relación con el tabaco en las siguientes situaciones: fumar en la misma sala, exposición en los últimos 12 meses o número de horas al día, excepto cuando existían más de 3 convivientes que fumaran en la misma vivienda. La elevada incidencia de sibilancias puede estar en relación, como ya se mencionó antes con el inicio en el hábito tabáquico en estas edades. En la ciudad de Aberdeen<sup>173</sup> realizan el seguimiento durante 25 años de una población escolar y encuentran que el tabaquismo se asocia a un riesgo elevado de sibilancias y otros síntomas al igual que nuestro estudio.

La ciudad de Huelva está ubicada como es sabido, muy próxima a una serie de industrias petroquímicas. La población ha manifestado en innumerables ocasiones su preocupación por el posible efecto de la contaminación sobre su salud. Nosotros hemos analizado mediante la medición de los niveles de SO<sub>2</sub> y NO<sub>2</sub> en diversas zonas de la ciudad su efecto en el desarrollo de asma en los sujetos que residen en dichas zonas. Nosotros no encontramos relación entre los niveles de contaminación y el desarrollo de asma.

Hay ciertos estudios <sup>112</sup> que defienden el efector protector de la infecciones en edades tempranas. Nosotros no hemos encontrado que el hecho de ir a la escuela antes de los 5 años, el tener infecciones antes de esa edad o haber sido hospitalizados actuen como efecto protector ni facilitador de la enfermedad.

Con respecto al género si encontramos una tendencia de mayor incidencia en mujeres que no llega a tener significación estadística. Ver tabla 14. La mayoría de estudios epidemiológicos revelan una prevalencia de al menos

---

dos veces del género masculino frente al femenino en edades tempranas<sup>174</sup>. A partir de los 14 años, esta diferencia se empieza a estrechar.

Cuando dividimos a los sujetos por grupos de edad, mayores y menores de 13 años, encontramos que tienen más riesgo (RR: 2.05) de asma los primeros. Esto puede ser también relacionado con la iniciación al hábito tabáquico, ya que los adolescentes comienzan a fumar a partir de esa edad y es entonces, cuando aparecen los síntomas respiratorios como las sibilancias. Existe un porcentaje elevado de sujetos con HB asintomática, según algunos autores cercanos al 30%. Muchos de éstos empiezan con síntomas tras su adicción al tabaco. Podrían relacionarse los dos hechos para justificar de esa manera el RR a partir de esa edad.

Los sujetos analizados en el primer estudio que presentaban obesidad no acusaron más riesgo que aquellos con un peso adecuado. El 15% de nuestros adolescentes eran obesos. En la valoración realizada en 1991-93 uno de los datos que obtuvimos con significación estadística como FR de asma fue el picar entre comidas. Esta vez no se ha corroborado dicho hallazgo.

Nosotros no encontramos ninguna asociación con el antecedente de historia familiar de asma o de enfermedades atópicas. Es más, cuando se analizó la posibilidad de la presencia de rinitis o eccema como causa desencadenante de asma los resultados también fueron negativos.

La exposición a edades tempranas al gato y al perro si son factores de riesgo para el desarrollo de asma, así como el presentar síntomas nasales y respiratorios (opresión torácica y pitos) ante la presencia de animales. Datos que son contrarios a los reflejados por Rönmark et al<sup>80</sup>, estos autores mantienen que tener animales es un efecto protector de asma, aunque si encuentran asociación con el riesgo de tener sibilancias.

Las variables que se han descrito anteriormente son consideradas en este estudio como factores de riesgo de desarrollo de asma. En la actualidad hay pocas dudas, basandonos en los estudios epidemiológicos publicados, que

---

variables como en el caso del tabaco, los antecedentes familiares, la atopia etc son claros FR de asma. Nuestro estudio no ha conseguido corroborar esos hallazgos, quizás por no tener una muestra lo suficientemente amplia o por que esos factores actúan en una determinada época de la vida simultáneamente con otras e interactuando con la susceptibilidad genética.

El diseño de nuestro estudio nos ha permitido comparar los datos de incidencia y prevalencia en nuestra población en dos edades diferentes de la vida (adolescentes y adultos) y con la misma metodología. Como comentamos, en 1991 se inició un estudio para analizar la prevalencia de síntomas relacionados con asma en todos los niños escolarizados de 6º, 7º y 8º de EGB (11 a 15 años) y posteriormente se incorporó la metodología del ECRHS a esta población<sup>50 59</sup>, lo que nos permitió comparar nuestros datos, especialmente, con los datos de la población de 12 a 15 años del ISAAC. Nosotros encontramos que el 12% de los niños habían tenido sibilancias en el último año, un 14,2% tuvieron el test de metacolina positivo y el 4,5% de los niños padecían asma bronquial (sibilancias en los últimos 12 meses y MT positiva). Los datos referentes a los síntomas respiratorios fueron muy similares a los indicados por el grupo de Cádiz del ISAAC<sup>175</sup>, encontrándose entre los más elevados de las ciudades españolas analizadas.

Los resultados del Estudio ISAAC muestran, al igual que en el estudio ECRHS, una diferente prevalencia en los distintos países. De nuevo los países anglosajones (Inglaterra, Nueva Zelanda, Australia), al igual que en el estudio de adultos, son los que tienen mayor prevalencia de síntomas asmáticos<sup>5</sup>. También se encuentran cifras muy elevadas en Centroamérica y Sudamérica, hecho que no ha podido ser estudiado en el ECRHS.

La prevalencia en nuestro país de los síntomas sugestivos de asma es, en comparación con el resto de los países, al igual que en los adultos, de nivel medio – bajo. Respecto a la variabilidad dentro de España<sup>51</sup>, las cifras oscilaron entre el 5,5% de los niños que referían haber tenido sibilantes (últimos 12 meses) de Pamplona y los 15,4% en Cádiz (ISAAC-I). En resumen,

---

los síntomas eran más frecuentes en las zonas costeras que en interior. En la tercera fase del ISAAC (ISAAC-III) los síntomas seguían siendo más frecuentes en la costa, sobre todo en el norte y noreste atlántico, aunque no se pudo apreciar la evolución en la prevalencia de los síntomas en Cádiz al no participar en esta fase.

Sabemos que síntomas respiratorios, especialmente sibilancias, e HB no son la misma cosa, múltiples estudios han referido la discordancia entre ellos <sup>7</sup>. De igual forma, se ha publicado que los factores de riesgo causales de tales eventos sean diferentes. En Huelva estudiamos distintos factores de riesgo para síntomas respiratorios (SR), hiperreactividad bronquial (HB) o asma. En dicho estudio apreciamos que los distintos factores incidían de diferente forma sobre cada uno de los tres aspectos analizados, SR, HB o asma <sup>64</sup>.

Los resultados de las pruebas objetivas (prueba de esfuerzo) mostraron en la ciudad de Barcelona una prevalencia de HB (caída del 15% en el peak flow tras ejercicio) del 11% <sup>24</sup>. Respecto a la HB, la prueba de esfuerzo estudiada mediante Test de Carrera Libre (TCL) es por lo general más específica pero menos sensible que la MT <sup>176</sup>, aunque ambas presentan sensibilidad y especificidad similares para el diagnóstico de asma <sup>177</sup>. El Estudio ISAAC eligió el TCL, al considerar que es un estímulo fisiológico que se adaptaba más a la vida real en los niños y ante la posibilidad de posibles efectos adversos. Nosotros realizamos MT para adaptarnos al protocolo del ECRHS y realizar la misma metodología, tanto en niños como en adultos. En este sentido queremos resaltar que no tuvimos ningún tipo de complicaciones en todas las pruebas realizadas en ambas poblaciones y en los dos cortes transversales. Bardagi et al <sup>21</sup>, utilizando el test de esfuerzo mediante carrera libre en niños de Mataró, menos sensible que la MT, encontraron un 8% de hiperreactivos, cifra inferior a nuestro 14,2% obtenido mediante la PD20 extrapolada. Así mismo, como hemos indicado previamente, el grupo de Barcelona del ISAAC, encontró un 11% de HB tras ejercicio, muy semejante al 10.5% obtenido por Roman Piñana et al <sup>178</sup> en Mallorca. En el estudio publicado en San Sebastián <sup>57</sup> obtuvieron un 23% de hiperreactivos con TLC.

---

Al realizar un nuevo estudio a esta población, de adolescentes y adultos jóvenes, a los 9 años hemos podido analizar los cambios en la prevalencia de asma que ocurren en estas edades a través de los años. De esta forma, hemos podido comprobar que en los adolescentes se incrementan los SR, la HB y secundariamente el diagnóstico epidemiológico de asma. En los adultos este incremento es menos manifiesto, sobre todo respecto a la HB. Son escasos los estudios que comparen la prevalencia de asma en dos tiempos diferentes (dos cortes transversales) y con similar metodología <sup>55</sup>. Estos estudios se pueden realizar manteniendo los rangos de edad estudiados, incorporando nuevas poblaciones de igual edad no estudiadas previamente y, por otra parte, se puede realizar un seguimiento de la población inicialmente estudiada. Este último supuesto nos puede dar datos de prevalencia y de incidencia como hemos expuesto previamente.

En las sucesivas fases del ISAAC, se han mantenido los rangos de edad (6-7 años y 13-14 años) y se ha incorporado a grupos de niños y adolescentes de poblaciones no estudiadas con anterioridad. De esta forma, Maziak et al<sup>179</sup> al comparar los resultados de la fase I del ISAAC realizados en Münster (Alemania) en 1994-1995, con la fase III realizada en 1999-2000, es decir una diferencia de cinco años, encuentran un incremento de asma y alergia en ambos grupos de edad, 6-7 años y 13-14 años. En Alemania del Este, Heinrich et al <sup>180</sup> indican un ligero incremento del asma en niños de 5 a 14 años entre los años 1993 y 1999, después de la reunificación alemana. Ronchetti et al <sup>181</sup> en un estudio realizado en Roma, no encuentran un incremento en la prevalencia de asma en niños de 6-14 años entre los años 1994-5 y 1999-2000. En España, García Marcos et al <sup>55</sup>, señalan que desde 1995 al 2003, no cambió la prevalencia en los niños españoles de 13-14 años pero se incrementó significativamente en los niños de 6-7 años. Ellos indican que la prevalencia actual del asma se está incrementando en la primera infancia pero que se está estabilizando en edades posteriores.

Nuestros datos, como he indicado, se obtuvieron con una metodología diferente y no podemos indicar una variación de la prevalencia de asma en una

---

edad determinada (11 a 16 años). Sin embargo, encontramos que al pasar de la adolescencia a la edad adulta, aumentaron claramente los SR, la HB y el diagnóstico epidemiológico de asma. Un hecho destacable, y que se puede extraer de comparar las tablas de prevalencias de síntomas respiratorios, HB y Asma es el siguiente. Si queremos comparar rango de edades, los adolescentes que en el año 1991 tenían entre 11 y 16 años, al cabo de los 9 años de seguimiento tenían entre 20 y 25, edad que podríamos comparar con el rango inferior de los del estudio europeo (20 a 44 años). En este caso, la prevalencia de sibilancias, HB y asma, eran mayores en el año 2001 (29.97%, 23.20% y 11.78) que en el año 1991 (21.77%, 11,79% y 4.94%), lo que sugería un posible incremento de la prevalencia de asma en esta década (1991–2001) y en este rango de edad.

Respecto a las medidas objetivas, Wieringa et al<sup>182</sup> realizan una revisión de estudios que incluyen dichas medidas objetivas, concluyendo que sólo 3 de 16 de ellos encuentran un incremento de varias de estas medidas con el tiempo. Nosotros encontramos que la HB se incrementaba durante el periodo de seguimiento, especialmente en los adolescentes y, por otra parte, como hemos indicado previamente, se puede intuir un ligero incremento de la HB entre los años 1991 y 2001 en adultos jóvenes. La hiperreactividad bronquial se incrementó claramente en los jóvenes ( $p < 0.001$ ) y sólo ligeramente en los adultos (NS). En la variación de la HB con la edad pueden influir, además de la evolución natural, factores externos como el mencionado tabaquismo. Como consecuencia de lo anterior, el diagnóstico epidemiológico de asma (sibilancias recientes más HB) se incrementó de forma significativa sólo en los jóvenes. Un dato a reseñar es la influencia de cada uno de los factores, síntomas o HB, en el diagnóstico de asma y, en este sentido, como señalan Bagasaña et al<sup>72</sup> la posible mayor influencia de la HB, sobre los SR, como factor de riesgo de asma en los estudios de seguimiento.

---

## **CONCLUSIONES**

---

---

## 6. CONCLUSIONES

- En nuestra ciudad, Huelva, la incidencia de asma en adolescentes [15.69 (IC95%10.7-20.7) casos por 1000 personas/año] se encuentra en el rango superior de los estudios publicados.
- Los factores de riesgo para asma incidente son:
  - Sibilancias en los últimos 12 meses en el primer estudio
  - Referir “haber tenido asma alguna vez”
  - Tener perro o gato en la infancia
  - Convivir con más de 3 fumadores
  - Tener más de 13 años
  - Presentar síntomas respiratorios o naso-oculares cerca de un animal
- Al comparar la incidencia entre adolescentes y adultos de nuestra ciudad, los niños-adolescentes de nuestra ciudad tienen 3 veces más incidencia de asma que los adultos.
- La prevalencia de síntomas respiratorios, hiperreactividad bronquial y asma se elevan durante la adolescencia pero se normalizan al llegar a la edad adulta.

---

## **ANEXO**

---

---

## **7. ANEXO**

### ***Cuestionario Screening de síntomas en niños***

1. ¿Ha tenido silbidos o pitos en el pecho alguna vez en los últimos 12 meses?

Si «No» pasar a la pregunta 2; Si «Sí»:

1.1. ¿Ha tenido falta de aire cuando estaban presentes los silbidos o pitos?

1.2. ¿Ha tenido estos silbidos o pitos cuando no estaba resfriado?

2. ¿Se ha despertado por la noche con una sensación de opresión o tirantez en el pecho alguna vez en los últimos 12 meses?

3. ¿Se ha despertado por la noche a causa de un ataque de falta de aire alguna vez en los últimos 12 meses?

4. ¿Se ha despertado por la noche por un ataque de tos alguna vez en los últimos 12 meses?

5. ¿Ha tenido algún ataque de asma en los últimos 12 meses?

6. ¿Ha tenido alguno de los síntomas de las preguntas previas con anterioridad a este último año?

7. ¿Generalmente tose usted todos los días?

8. ¿Acostumbra a arrancar o sacar esputos cuando tose?

9. ¿Toma actualmente alguna medicina (incluyendo inhaladores, aerosoles o pastillas) para el asma?

10. ¿Tiene alguna alergia nasal incluyendo rinitis?

11. ¿Vive usted en Huelva desde hace más de 5 años?

12. ¿Cuál es su fecha de nacimiento?

13 ¿Qué día es hoy?

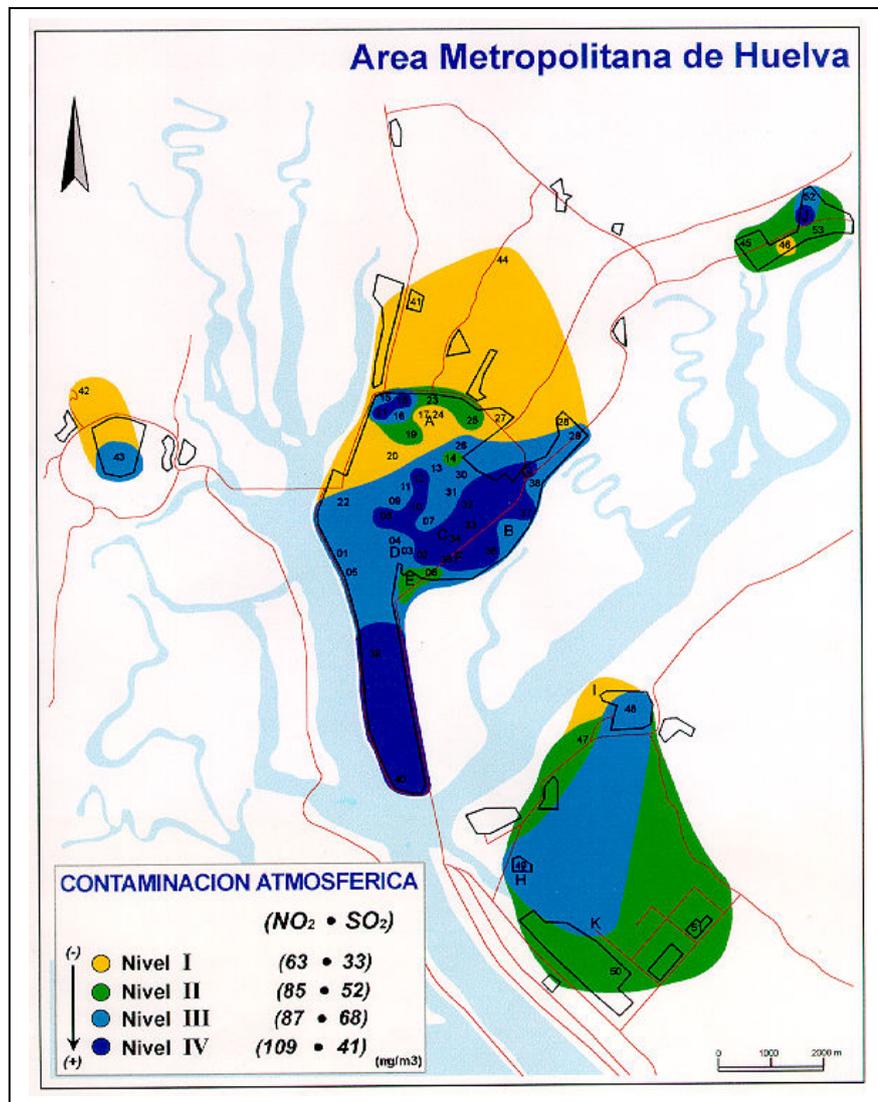
14. ¿Es usted hombre o mujer?

**Tabla resumen de las preguntas del cuestionario largo.**

Presencia de síntomas respiratorios.	Pitos o sibilantes tanto en los últimos 12 meses como en cualquier momento de la vida.  Despertarse con sensación de opresión o tirantez en el pecho.  Ataques de falta de aire durante el día, la noche o el esfuerzo.  Tos nocturna o durante el día.  Expectoración habitual.  Diagnóstico y ataques de asma.  Rinitis.  Eczemas en la piel.  Alergias a medicamentos.  Síntomas en presencia de animales o plantas.
Antecedentes personales	Tabaquismo paterno o materno durante el embarazo e infancia.  Sexo y edad.  Habitación compartida o no.  Prematuridad.  Asistencia a escuelas o parvularios antes de los 5 años.  Infecciones respiratorias importantes u hospitalización antes de los 5 años.  Intervenciones sobre garganta.  Presencia de cualquier tipo de animal o mascota cuando niño o en la actualidad.
Antecedentes familiares	Profesión del padre y madre.  Presencia de asma o alergia en padre, madre u otros familiares cercanos.  Número de hermanos/as y si padecían asma o alergia.

<p>Habitat</p>	<p>Tipo de vivienda y años viviendo en ella.</p> <p>Años de estancia en Huelva.</p> <p>Uso de calefacción, aire acondicionado o humidificadores.</p> <p>Tipo de combustible para cocinar o calentar el agua.</p> <p>Uso de extractor en la cocina.</p> <p>Presencia de moqueta, alfombras, doble cristal, cortinas o muebles tapizados en el dormitorio o salón.</p> <p>Presencia de humedad.</p> <p>Nivel de exposición a contaminación atmosférica.</p>
<p>Hábitos personales</p>	<p>Frecuencia de consumo de comida envasada.</p> <p>Frecuencia de consumo de bebidas dulces.</p> <p>Hábito de picar entre comidas y qué tipo de alimento.</p> <p>Exposición personal y pasiva al tabaco en la actualidad.</p> <p>Uso de tratamiento con medicamentos para la respiración y cuáles.</p> <p>Tipo de uso de servicios sanitarios.</p>

**Area metropolitana de Huelva .Zonas de contaminación atmosférica.**



---

---

## **BIBLIOGRAFÍA**

---

## 8. BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup> Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report. 2002. <http://www.ginasthma.com>.
- <sup>2</sup> Barnes PJ. Pathophysiology of Asthma. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 3-10
- <sup>3</sup> Robertson CF, Heycock E, Bishop J, Nolan T, Olinsky A, Phelan PD. Prevalence of asthma in Melbourne schoolchildren: changes over 26 years. *BMJ* 1991; 302: 1116-8
- <sup>4</sup> Zhong NS, Chen RC, O-Yang M, Wu JY, Fu WX, Shi LJ. Bronchial hyperresponsiveness in young students of southern China: relation to respiratory symptoms diagnosed asthma and risk factors. *Thorax* 1991; 45: 860-5.
- <sup>5</sup> Sears MR. Natural history and epidemiology. En: Fitzgerald JM, Ernst P, Boulet LPh, O'Byrne PM, eds. Evidence-based asthma management. Hamilton (Ont): BC Decker Inc., 2001
- <sup>6</sup> Toelle BG, Peat JK, Salome CM, Mellis CM, Woolcock AJ. Toward a definition asthma for epidemiology. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 633-7
- <sup>7</sup> Salome CM, Peat JK, Britton WJ, Woolcock AJ. Bronchial hyperresponsiveness in two populations of Australian schoolchildren. I. Relation to respiratory symptoms and diagnosed asthma. *Clin Allergy* 1987; 17; 271-82
- <sup>8</sup> Devenny A, Wassall H, Ninan T, Omran M, Khan SD, Russell G. Respiratory symptoms and atopy in children in Aberdeen: questionnaire studies of a defined school population repeated over 35 years. *BMJ* 2004;329:489-90
- <sup>9</sup> Research Council, Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. Standardized questionnaire on respiratory symptoms. *Br Med J* 1960; 2: 1.665

- 
- <sup>10</sup> Ferris BG. Epidemiology standardization project. II. Recommended respiratory disease questionnaires for use with adults and children in epidemiologic research. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118 (Supl): 7-53
- <sup>11</sup> O'Connor GT, Weiss ST. Clinical and symptom measures. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(Supl):21-28
- <sup>12</sup> Burney et al. What symptoms predict the bronchial response to histamine? Evaluation in a community survey of the bronchial symptoms questionnaire (1984) of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. *Int J Epidemiol* 1989 Mar;18(1):165-73
- <sup>13</sup> Burney et al. Validity and repeatability of the IUATLD (1984) Bronchial Symptoms Questionnaire: an international comparison. *Eur Respir J* 1989 Nov; 2(10): 940-5
- <sup>14</sup> Burney PGJ, Luczynska C, Chinn S, Jarvis D. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1994; 7: 954-960
- <sup>15</sup> Asher U, Keil H.R., Anderson R, Beasley J, Crane F, Martinez E.A, Mitchell N, Pearce B, Sibbald A.W., Stewart D, Strachan S.K, Weiland H.C, Williams. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J*, 1995, 8, 483–491
- <sup>16</sup> Soriano JB, Sabrià J, Sunyer J, Antó JM. Resposta a un qüestionari per correu o per telèfon. A propòsit de la prova pilot a Barcelona de l'Estudi Europeu d'Asma. *Ann Med (Barc)* 1992;6:149-
- <sup>17</sup> Townley RG, Bewtra AK, Nair NH et al. Metacholina inhalation challenge studies. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 64: 569-574
- <sup>18</sup> Zhong NS, Chen RC, Yang MO, Wu JY, Fu WX, Shi IJ. Bronchial hyperresponsiveness in young students of southern china: relation to respiratory symptoms, diagnosed asthma, and risk factors. *Thorax* 1990; 45:860-865
-

---

<sup>19</sup> Dales RE, Ernst P, Hanley JA, Battista RN, Becklake MR. Prediction of airway reactivity from responses to a standardized respiratory symptoms questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:817-821

<sup>20</sup> Crapo R. Guidelines for Methacholine and Exercise Challenge Testing 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 309-329

<sup>21</sup> Bardagi S, Agudo A, Gonzalez CA, Romero PV. Prevalence of exercise-induced airway narrowing in schoolchildren from a mediterranean town. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1112-15

<sup>22</sup> Sonna LA; Angel KC; Sharp MA; Knapik JJ; Patton JF; Lilly CM The prevalence of exercise-induced bronchospasm among US Army recruits and its effects on physical performance. *Chest* 2001 Jun;119(6):1676-84

<sup>23</sup> McFadden ER Jr; Gilbert IA. Exercise-induced asthma. *N Engl J Med* 1994 May 12;330(19):1362-7

<sup>24</sup> Busquets RM, Antó J.M., Sunyer J., Sancho N. , Vall O. Prevalence of asthma-related symptoms and bronchial responsiveness to exercise in children aged 13—14 yrs in Barcelona, Spain *Eur Respir J.*, 1996, 9, 2094–2098

<sup>25</sup> Barry DM, Burr ML, Limb ES. Prevalence of asthma in 12 year old children in New Zealand and South Wales: comparative survey. *Thorax* 1991; 46: 405–409

<sup>26</sup> Backer V, Ulrik CS. Bronchial responsiveness to exercise in a random sample of 494 children and adolescents from Copenhagen. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 741–747

- 
- <sup>27</sup> Sánchez Ramos JL, Maldonado Pérez JA, Pereira Vega A. Hiperrespuesta bronquial en estudios epidemiológicos sobre asma. Utilidad y limitaciones. Dres Sanchez Ramos JL, Maldonado JA, Pereira Vega A. Monografía: Estudio de la función Respiratoria. Hiperrespuesta Bronquial. ISBN 84-61-2158-9. pag 155-184
- <sup>28</sup> Weiss, ST, Speizer, FE. Epidemiology and natural history. In: Bronchial Asthma Mechanisms and Therapeutics, 3d ed, Weiss, EB, Stein, M (Eds), Little, Brown, Boston 1993. p.15.
- <sup>29</sup> Dodge RR, Burrows B. The prevalence and incidence of asthma and asthma-like symptoms in a general population sample. Am Rev Respir Dis 1980; 122: 567-75
- <sup>30</sup> Nowak D, Heinrich J, Jöres R, Wassmer G, Berger, Beck E, Boczor S, Claussen M, Wichmann HE, Magnussen H. Prevalence of respiratory symptoms, bronchial hyperresponsiveness and atopy among adults: Westa and east Germany. Eur Respir J 1996; 9:2541-52
- <sup>31</sup> Burrows B; Martinez FD; Halonen M; Barbee RA; Cline MG Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. N Engl J Med 1989 Feb 2;320(5):271-7
- <sup>32</sup> Sears MR; Burrows B; Flannery EM; Herbison GP; Hewitt CJ; Holdaway MD Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. N Engl J Med 1991 Oct 10;325(15):1067-71.
- <sup>33</sup> Sears MR; Herbison GP; Holdaway MD; Hewitt CJ; Flannery EM. The relative risk of sensitivity of grass pollen, house dust mite and cat dander in the development of childhood asthma. Clin Exp Allergy 1989; 19:419-24
- <sup>34</sup> Priftanji A, Strachan D, Burr M, et al. Asthma and allergy in Albania and the UK. Lancet 2001;358:1426-7.
-

---

<sup>35</sup> Toelle BG, Ng K, Belousova E, Salome CH, Peat JK, Marks GB,. Prevalence of asthma and allergy in schoolchildren in Belmont, Australia: Three cross sectional surveys over 20 years. *BMJ* 2004;328:386-7

<sup>36</sup> Xuan W, Marks GB, Toelle BG, Belousova E, Peat JK, Woolcock AJ. Risk factor for onset and remission of atopy, wheeze, and airway hyperresponsiveness. *Thorax* 2002; 57:104-109

<sup>37</sup> Russell G, Helms PJ. Trend in occurrence of asthma among children and young adults: reporting of common respiratory and atopic symptoms has increased. *BMJ* 1997;315:1014-5.

<sup>38</sup> 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 Respir J* 1997;10: 1046-51

<sup>39</sup> Ahser MI, Pattemore PK, Harrison AC, Mitchell EA, Rea HH, Stewart AW, Woolcock AJ. International comparison of the prevalence of asthma symptoms hyperresponsiveness. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:524-9

<sup>40</sup> Clifford RD, Radford M, Howell JB, Holgate ST. Prevalence of atopy and range of bronchial response to methacholine in 7 and 11 years old schoolchildren. *Arch Dis Child* 1989; 64:1126-1132

<sup>41</sup> Burney PGJ, Britton JR, Chinn S, Tattersfield AE. Descriptive epidemiology of bronchial reactivity in adult population: result from a community study. *Thorax* 1987; 42: 38-44

<sup>42</sup> Peat JK, Salome CM, Woolcock AJ. Longitudinal changes in atopy during a 4 years period: Relation to bronchial hyperresponsiveness and respiratory

---

symptoms in a population sample of australian schoolchildren. J Allergy Clin Immunol 1990; 85:65-74

<sup>43</sup> Laprise C, Boulet LP, Asymtomatic airways hiperresponsiveness: a 3 years follow up. Am J Respir Crit Care 1997; 156:1-7

<sup>44</sup> Zhong NS, Chen RC, Yang MO, Wu JY, Zheng JP, Li YP. Is asymptomatic bronchial hiperresponsiveness an indication of potential asthma? A two year follow up of young student with bronchial hyperresponsiveness. Chest 1992;102:1104-9

<sup>45</sup> Enarson DA, Vedel S, Schulzer M, Dybuncio AJ, Chan Yaung M. Asthma, asthma like symptoms, chronics bronchitis, and the degree of bronchial hyperresponsiveness in epidemiologic surveys. Am Rev Respir Dis 1988; 136: 613-617.

<sup>46</sup> Pereira Vega A, Sanchez Ramos JL, Maldonado Perez JA, Ayerbe Garcia R, Gomez Entrena M, Grávalos Guzman J. Relación entre asma y marcadores de atopía en niños y adultos jóvenes. Arch Bronconeumol 1997; 33: 272-277

<sup>47</sup> Gomez Entrena M, Pereira Vega A, Maldonado JA, Sanchez Ramos JL, Grávalos Guzman J, Delagado Fernández R. Síntomas respiratorios, prueba de metacolina y test cutáneos sen una población escolar. Neumosur 1997;9(3):19-25

<sup>48</sup> Burney PGJ, Chinn S, Rona RJ. Has the prevalence of asthma increased in children?. Evidence from the national study of health and growth 1973-1986. BMJ, 1990: 300; 1306-1310

<sup>49</sup> Shaw PA, Crane J, O'Donnell TV, Parteons LE, Coleman ED. Increasing asthma prevalence in a rural New Zealand adolescent population : 1975-1989. Arch Dis Child 1990: 65; 1319-1323

---

<sup>50</sup> Grávalos Guzmán J, Pereira Vega A, Maldonado Pérez JA, Ramos Sánchez JL, López Tierra G y Pujol de la Llave E. Función pulmonar y síntomas respiratorios en niños de la ciudad de Huelva. *Anales Españoles de Pediatría* 1993; 39 (S 55); 86-91

<sup>51</sup> Aguinaga Ontoso I, Arnedo Pena A, Bellido J, Guillén Grina F y Morales Suárez Varela M por el Grupo Español del Estudio ISAAC. Prevalencia de síntomas relacionados con el asma en niños de 13-14 años de 9 poblaciones españolas. Estudio ISAAC. (International Study of Asthma and Allergies in Childhood). *Med Clin (Barc)* 1999; 112; 171-175

<sup>52</sup> Pearce N, Weiland S, Keil U, Langridge P, Anderson HR, Strachan D et al. Self-reported prevalence of asthma symptoms in children in Australia, England, Germany and New Zealand: an international comparison using the ISAAC protocol. *Eur Respir J* 1993; 6; 1455-1461

<sup>53</sup> García-Marcos Álvarez L, Martínez Torres A, Batles Garrido J, Morales Suarez-Varela M, García Hernández G, Escribano Montaner A; el grupo ISAAC español fase II. Estudio Internacional de asma y alergia en niños (ISAAC). Fase II: Metodología y resultados de la participación en España. *An Esp Pediatr*, 2001; 55(5); 400-5

<sup>54</sup> Carvajal-Urueña I, García Marcos L, Busquets Monje R, Morales, García de Andoin N, Batles Garrido J, Blanco-Quiros A, Lopez-Silvarrey A, García Hernandez G, Guillen Grima FGonzalez Díaz C, Bellido-Blasco J. *Arch Bronconeumol*. 2005;41(12):659-66

<sup>55</sup> L. Garcia-Marcos, A. Blanco Qui, G. Garcia Hernandez, F. Guillen-Grima, C. Gonzalez D, I. Carvajal Ureça, A. Arnedo Pena, R. Busquets Monge, M. Morales, Suarez-Varela, A. Lopez Silvarrey, Varela, P. Gomez Cabanillas, J. Batles Garrido Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain. *Allergy* 2004; 59: 1301–1307

- 
- <sup>56</sup> Asher M, Montefort S, Björkstén B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368:733-43.
- <sup>57</sup> Oñate Vergara E, Perez Yarza E, Emparanza Knörr JI, Figueroa de la Paz A, Sardon Prado O, Sota Busselo I, Aldasoro Ruiz A, Mintegui Aramburu J. Prevalencia actual en escolares en San Sebastian. *An Pediatr(Barc)* 2006;64(3):224-8
- <sup>58</sup> Roman Piñana JM, Osona Rodríguez de Torres B, Figuerola Mulet J. Prevalencia actual de asma en Mallorca. Utilidad de prueba de HB y un cuestionario asociado. *An Pediatr (Barc)* 2006;64(3): 229-34.
- <sup>59</sup> Pereira Vega A, Maldonado Pérez JA, Sánchez Ramos JL, Grávalos Guzmán J, Pujol de la Llave E. Síntomas respiratorios en población infantil. *Arch Bronconeumol* 1995; 31: 383-388
- <sup>60</sup> Janson C, Antó J, Burney P, Chinn S, de Marco R, Heinrich J et al. The European Community Respiratory Health Survey: what are the main results so far? *European Community Respiratory Health Survey II. Eur Resp J* 2001; 18: 598-611
- <sup>61</sup> Grupo Español del Estudio Europeo de Asma. El Estudio Europeo de Asma. La prevalencia de síntomas relacionados con el asma en 5 regiones de España. *Med Clin (Barc)* 1995; 104 (13): 487-492
- <sup>62</sup> Grupo Español del Estudio Europeo del Asma. Estudio Europeo del Asma, prevalencia de hiperreactividad bronquial y asma en jóvenes en 5 regiones de España. Grupo Español del Estudio Europeo del Asma. *Med Clin (Barc)* 1996; 106: 761-767
-

---

<sup>63</sup> Braun-Fahrländer Ch, Riedler J, Herz U et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med* 2002; 347 (12); 869-877

<sup>64</sup> Pereira Vega A, Maldonado Pérez JA, Sánchez Ramos JL, Gómez Entrena M, Grávalos Guzmán J y Pujol de la Llave E. Factores de riesgo relacionados con síntomas respiratorios, hiperreactividad bronquial y atopia. *Neumosur* 1995; 7, 2: 77-82

<sup>65</sup> Isabel Urrutia, Urko Aguirre, Jordi Sunyer, Estel Plana, Nerea Muniozguren, Jesús Martínez-Moratalla, Félix Payo, José Antonio Maldonado, Josep Maria Anto y el grupo español del Estudio Europeo de Salud Respiratoria de la Comunidad Europea. Cambios en la prevalencia de asma en la población española del Estudio de Salud Respiratoria de la Comunidad Europea (ECRHS-II). *Arch Bronconeumol*. 2007;43(8):425-30

<sup>66</sup> European Community Respiratory Health Survey II. Steering Committee. The European Community Respiratory Health Survey II. *Eur Respir J*. 2002 Nov; 20(5): 1071-9

<sup>67</sup> Chinn S, Jarvis D, Burney P, Luczynska C, Ackermann-Liebrich U, Anto JM, et al. Increase in diagnosed asthma but not in symptoms in the European Community Respiratory Health Survey. *Thorax*. 2004;59:646-51.

<sup>68</sup> Pekkanen J, Pearce N. Defining asthma in epidemiological studies. *Eur Respir J*. 1999;14:951-7

<sup>69</sup> Sobradillo V, Miravittles M, Jiménez CA, Gabriel R, Viejo JL, Masa JF et al. Estudio IBERPOC en España: prevalencia de síntomas respiratorios habituales y de limitación crónica al flujo aéreo. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 159-166

- 
- <sup>70</sup> Rodríguez Portal JA, Álvarez Gutiérrez FJ, Segado Soriano A, Soto Campos G, Capote Gil F, Castillo Gómez F. Análisis de prevalencia de síntomas respiratorios en una población general. *Arch Bronconeumol* 1995; 31(4); 162-8
- <sup>71</sup> Pearce N, Sunyer J, Cheng S, Chinn S, Björkstén B, Burr M, Keil U, Anderson HR, Burney P, on behalf of the ISAAC Steering Committee and the European Community Respiratory Health Survey. Comparison of asthma prevalence in the ISAAC and the ECRHS. *Eur Respir J*, 2000; 16: 420-426
- <sup>72</sup> Basagaña X, Sunyer J, Zock JP, Kogevinas M, Urrutia I, Maldonado JA, Almar E, Payo F, Antó JM; Spanish Working Group of the European Community Respiratory Health Survey. Incidence of asthma and its determinants among adults in Spain. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Oct 1;164(7):1133-7
- <sup>73</sup> Sánchez Rodríguez I, Sánchez Ramos JL, Pereira Vega A, Maldonado Pérez JA, Palacios Rodríguez L y García Jiménez D. Incidencia de asma en dos etapas diferentes de la vida. *Neumosur* 2002; 14(1): 46-47
- <sup>74</sup> Galassi C, De Sario M, Biggeri A et al. Changes in Prevalence of asthma and allergies among children and adolescents in Italy : 1994-2002. *Pediatrics* 2006; 117 (1): 34-42
- <sup>75</sup> Torén K, Gislason T, Omeaas E et al. A prospective study of asthma incidence and its predictors: the RHINE study. *Eur Respir J* 2004;24:942-946.
- <sup>76</sup> Thomsen SF, Ulrik CS, Kyvik KO et al. The incidence of asthma in young adults. *Chest* 2005;127:1928-1934.
- <sup>77</sup> Eagan T. M. L, Brøgger J. C., Eide G. E, Bakke P. S. The incidence of adult asthma: a review. *Int J Tuberc Lung Dis* 9(6):603–612
- <sup>78</sup> Silverstein MD, Reed CE, O'Connell EJ, et al: Long-term survival of a cohort of community residents with asthma. *N Engl J Med* 1994;331:1537
-

---

<sup>79</sup> Alberto Arnedo, Juan B. Bellido, María Rosario P, Adrián Artero, Joan-Baptista Campos, Lidón Museros, Joan Puig-Barberà, Ricardo Toscaf y Ester Tornador. Incidencia de asma y factores de riesgo en una cohorte de escolares desde los 6-7 años hasta los 14-15 años en Castellón, según el estudio internacional de asma y alergias en la infancia (ISAAC) Med Clin (Barc).2007;129(5):165-70

<sup>80</sup> Rönmark E, Jonson E, MSc, Platts-Mills Tlundbäck Bo. Incidence and remission of asthma in schoolchildren: Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. Pediatrics 2001;107(3):e37

<sup>81</sup> Lonjou C, Barnes K, Chen H, et al. A first trial of retrospective collaboration for positional cloning in complex inheritance: assay of the cytokine region on chromosome 5 by the Consortium on Asthma Genetics (COAG). PNAS 2000; 97: 10942–47.

<sup>82</sup> Doull IJ, Lawrence S, Watson M, et al. Allelic association of gene markers on chromosomes 5q and 11q with atopy and bronchial hyperresponsiveness. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153:1280–84

<sup>83</sup> Wilkinson J, Grimley S, Collins A, Thomas NS, Holgate ST, Morton N. Linkage of asthma to markers on chromosome 12 in a sample of 240 families using quantitative phenotype scores. Genomics 1998; 53: 251–59.

<sup>84</sup> Hakonarson H, Bjornsdottir US, Halapi E, et al. A major susceptibility gene for asthma maps to chromosome 14q24. Am J Hum Genet 2002; 71: 483–91

<sup>85</sup> Van Eerdewegh P, Little RD, Dupuis J, et al. Association of the ADAM33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness. Nature 2002; 418: 426–30.

- 
- <sup>86</sup> Ober C, Leavitt SA, Tsalenko A, et al. Variation in the interleukin 4- receptor alpha gene confers susceptibility to asthma and atopy in ethnically diverse populations. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 517–26.
- <sup>87</sup> A E Tattersfield, A J Knox, J R Britton, Asthma P Hall. *Lancet* 2002; 360:1313–22
- <sup>88</sup> Fenech AG, Hall IP. Pharmacogenetics of Asthma. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53: 3–5.
- <sup>89</sup> Panhuysen CIM, Vonk JM, Koeter GH, et al: Adult patients may outgrow their asthma: a 25-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1267
- <sup>90</sup> Sibbald B, Turner-Warwick M: Factors influencing the prevalence of asthma among first degree relatives of extrinsic and intrinsic asthmatics,. *Thorax* 1979; 34:332
- <sup>91</sup> Sandford A, Weir T, Pare P. The genetics of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(6 Pt 1): 1.749-1.76
- <sup>92</sup> Koppelman GH, Los H, Postma DS. Genetic and environment in asthma: the answer of twin studies. *Eur Respir J* 1999; 13: 2-4
- <sup>93</sup> Martínez FD, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Wright AL, Taussig LM. Evidence for Mendelian inheritance of serum IgE levels in Hispanic and non-Hispanic white families. *Am J Hum Genet* 1994; 55: 555-565.
- <sup>94</sup> Garcia Marcos A, Tellería Orriols J, Sanchez-Solis de Querol M. Determinantes geneticos del asma. *Asma I. Fascículo 2.*( 5):9
- <sup>95</sup> Nilsson L, Kjellman NI, Björkstén B. Parity among atopic and non-atopic mothers. *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:134-7
-

- 
- <sup>96</sup> Von Mutius E, Nicolai T, Martinez FD: Prematurity as a risk factor for asthma in preadolescent children. *J Pediatr* 1993; 123:223
- <sup>97</sup> Oddy WH, Holt PG, Sly PD, Read AW, Landau LI, Stanley FJ et al. Association between breast feeding and asthma in 6 year old children: findings of a prospective birth cohort study. *Br Med J* 1999; 319: 815-819
- <sup>98</sup> Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Martínez FD. Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax* 2001; 56: 192-197
- <sup>99</sup> Dold S; Wjst M; von Mutius E; Reitmeir P; Stiepel E. Genetic risk for asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis. *Arch Dis Child* 1992 Aug;67(8):1018-22
- <sup>100</sup> Happle R; Schnyder UW Evidence for the Carter effect in atopy. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1982;68(1):90-2.
- <sup>101</sup> Peat JK, Woolcock AJ. Sensitivity to common allergens: relation to respiratory symptoms and bronchial responsiveness in children from three climatic areas of Australia. *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 573–581
- <sup>102</sup> J. Sunyer, J.M. Antó, M. Kogevinas, M.A. Barceló, J.B. Soriano, A. Tobías, N. Munozguren, J. Martínez-Moratalla, F. Payo, J.A. Maldonado, the Spanish Group of the European Community Respiratory Health Survey. Risk factors for asthma in young adults. *Eur Respir J* 1997; 10: 2490–2494.
- <sup>103</sup> Vazquez Nava F, Saldivar Gonzalez A, Martinez Perales G, Lin Ochoa D, Barrientos Gomez MC, Vazquez Rodríguez E, Vazquez Rodríguez F. Association between family of allergy, exposure to tobacco smoke, active smoking, obesity and asthma in adolescents. *Arch Bronconeumol* 2006;42(12):621-6
- <sup>104</sup> Davis JB, Bulpitt CJ: Atopy and wheeze in children according to parental atopy and family size. *Thorax* 1981;36:185
-

- 
- <sup>105</sup> Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT: Parental asthma, parental eczema, and asthma and eczema in early childhood. *J Chronic Dis* 1983; 36:517
- <sup>106</sup> Sennhauser FH; Kuhni CE. Prevalence of respiratory symptoms in Swiss children: is bronchial asthma really more prevalent in boys? *Pediatr Pulmonol* 1995 Mar;19(3):161-6.
- <sup>107</sup> Strachan DP. Hay fever, hygiene, household size. *BMJ* 1989;229:1259-60
- <sup>108</sup> Gore C, Custovic A. Can we prevent allergy? *Allergy* 2004; 59:151-61
- <sup>109</sup> Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL, Siblings, daycare attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med* 2000; 343: 538-43
- <sup>110</sup> Johnston SL; Pattemore PK; Sanderson G; Smith S; Lampe F; Josephs L; Symington P; O'Toole S; Myint SH; Tyrrell DA; et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *BMJ* 1995 May 13;310(6989):1225-9
- <sup>111</sup> Nicholson KG; Kent J; Ireland DC. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *BMJ* 1993 Oct 16;307(6910):982-6
- <sup>112</sup> Illi S; von Mutius E; Lau S; Bergmann R; Niggemann B; Sommerfeld C; Wahn Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study. *BMJ* 2001 Feb 17;322(7283):390-5
- <sup>113</sup> Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(5):1501-7.
-

---

<sup>114</sup> Gern JE, Busse WW. Relationship of viral infections to wheezing illnesses and asthma. *Nat Rev Immunol* 2002;2(2):132-8.

<sup>115</sup> Martinez FD, Stern DA, Wright AL, Taussig LM, halonen M Association of non.wheezing lower respiratory tract illness in the early life with persistently diminished IgE levels. *Thorax* 1995;50:1067-72

<sup>116</sup> Leonardi-Bee J, Pritchard D, Britton J. Asthma and current intestinal parasite infection: systematic review and metaanalysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 Sep 1;174(5):514-23

<sup>117</sup> Routes JM, Nelson HS, Noda JA, Simon FT, Lack of correlation between *Chamydis pneumoniae* antibody titers and adult onset asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:391-2

<sup>118</sup> Hanrahan JP; Tager IB; Segal MR; Tosteson TD; Castile RG; Van Vunakis H; Weiss ST; Speizer FE The effect of maternal smoking during pregnancy on early infant lung function. *Am Rev Respir Dis* 1992 May;145(5):1129-35

<sup>119</sup> Tager IB; Hanrahan JP; Tosteson TD; Castile RG; Brown RW; Weiss ST; Speizer FE Lung function, pre- and post-natal smoke exposure, and wheezing in the first year of life. *Am Rev Respir Dis* 1993 Apr;147(4):811-7

<sup>120</sup> Gilliland FD, Li Fy. Peters JM. Effects of msternal smoking during pregnancy enviromental tobacco smoke on asthma and wheezing in children. *Am J Crit Care Med* 2001; 163:429-36

<sup>121</sup> Ehrlich RI; Du Toit D; Jordaan E; Zwarenstein M; Potter P; Volmink JA; Weinberg E Risk factors for childhood asthma and wheezing. Importance of maternal and household smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 Sep;154(3 Pt 1):681-8

---

<sup>122</sup> Cunningham J; O'Connor GT; Dockery DW; Speizer FE Environmental tobacco smoke, wheezing, and asthma in children in 24 communities. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 Jan;153(1):218-24

<sup>123</sup> Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Martínez FD. Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax* 2001; 56: 192-197.

<sup>124</sup> Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. *Thorax* 1998; 53(3): 204-212

<sup>125</sup> 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 May 11;312(7040):1195-9

<sup>126</sup> Gilliland FD; Islam T; Berhane K; Gauderman WJ; McConnell R; Avol E; Peters JM Regular smoking and asthma incidence in adolescents. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Nov 15;174(10):1094-100.

<sup>127</sup> Leuenberger P; Schwartz J; Ackermann-Liebrich U; Blaser K; Bolognini G; Bongard JP; Brandli O; Braun P; Bron C; Brutsche M; et al. Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms (SAPALDIA Study). Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults, SAPALDIA Team. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 Nov;150(5 Pt 1):1222-8

<sup>128</sup> Murray AB, Morrison BJ. The effect of cigarette from the mother on bronchial responsiveness and severity of symptoms in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 861-869

<sup>129</sup> García-Marcos L, Guillen JJ, Dinwiddie R, Guillen A, Barbero P. The relative importance of socio-economic status, parental smoking and air pollution (SO<sub>2</sub>)

---

on asthma symptoms, spirometry and bronchodilator response in 11-year-old children. *Pediatr Allergy Immunol* 1999; 10(2): 96-100

<sup>130</sup> Nowak D, Heinrich J, Jorres R, Wassmer G, Berger J, Beck E et al. Prevalence of respiratory symptoms, bronchial hyperresponsiveness and atopy among adults: west and east Germany. *Eur*

*Respir J* 1996; 9: 2.541-2.552

<sup>131</sup> Dockery DW; Speizer FE; Stram DO; Ware JH; Spengler JD; Ferris BG Jr Effects of inhalable particles on respiratory health of children. *Am Rev Respir Dis* 1989 Mar;139(3):587-94

<sup>132</sup> Von Mutius E; Martinez FD; Fritsch C; Nicolai T; Roell G; Thiemann HH Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 Feb;149(2 Pt 1):358-64.

<sup>133</sup> Braback L, Breborowicz A, Julge K, Knutsson A, Riikjarv MA, Vasar M. Risk factors for respiratory symptoms and atopic sensitisation in the baltic area

<sup>134</sup> Salvi S, Holgate ST. Mechanisms of particulate matter toxicity. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1.187-1.194

<sup>135</sup> Castellsagué J, Sunyer J, Saez M, Antó JM. Short term association between air pollution and emergency room visit for asthma in Barcelona. *Thorax* 1995;50:1051-6

<sup>136</sup> Sunyer J, Spix C, Quenel P et al Urban air pollution and emergency admission for asthma in four european cities: the APHEA Project. *Thorax* 1997; 52:760-5

<sup>137</sup> Mohsenin V. Airway responses to 2.0 ppm nitrogen dioxide in normal subject. *Arch EnvironHealth* 1988;43:242-46

- 
- <sup>138</sup> Mohsenin V. Airway responses to nitrogen dioxide in asthmatic subjects. *J Toxicol Environ Health* 1987; 22:371-80.
- <sup>139</sup> Devalia JL, Rusznak C, Herdman MJ et al. Effect of nitrogen dioxide and sulphur dioxide on airway response of mild asthmatic patients to allergen inhalation. *Lancet* 1994;344: 1668-70.
- <sup>140</sup> Patrick L Kinney. The pulmonary effects of ozone and particle air pollution. *Sem Resp. Crit Care Med* 1999; 20(6):601-7
- <sup>141</sup> Kinney PL, OzKaynak H. Associations of daily mortality and air pollution in Los Angeles country. *Environ Res* 1991; 54:99-120
- <sup>142</sup> McConnell R, Berhane K, Gilliland F et al. Asthma in exercising children exposed to ozone: a cohort study. *Lancet* 2002; 359:386-91
- <sup>143</sup> Tatum AJ, Shapiro GG. The effects of outdoor air pollution and tobacco smoke on asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005; 25(1): 15-30. Review.
- <sup>144</sup> Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(6):1109-17
- <sup>145</sup> Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Martínez FD. Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1.344-1.349
- <sup>146</sup> Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(2):112-9
- <sup>147</sup> Camargo Jr CA, Weiss ST, Zhang S, et al: Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med* 1999; 159:2582
-

---

<sup>148</sup> Von Mutius E, Schwartz J, Neas LM, et al: Relation of body mass index to asthma and atopy in children. The National Health and Nutrition Examination Study III. *Thorax* 2001; 56:835

<sup>149</sup> Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, et al: Relation of two different subtypes of croup before age three to wheezing, atopy, and pulmonary function during childhood: a prospective study. *Pediatrics* 2001; 107:512

<sup>150</sup> Brussee JE; Smit HA; van Strien RT; Corver K; Kerkhof M; Wijga AH; Aalberse RC; Postma D; Gerritsen J; Grobbee DE; de Jongste JC; Brunekreef B Allergen exposure in infancy and the development of sensitization, wheeze, and asthma at 4 years. *J Allergy Clin Immunol* 2005 May;115(5):946-52

<sup>151</sup> Lau S; Illi S; Sommerfeld C; Niggemann B; Bergmann R; von Mutius E; Wahn U Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. Multicentre Allergy Study Group. *Lancet* 2000 Oct 21;356(9239):1392-7

<sup>152</sup> Porsbjerg C; von Linstow ML; Ulrik CS; Nepper-Christensen S; Backer V Risk factors for onset of asthma: a 12-year prospective follow-up study. *Chest*. 2006 Feb;129(2):309-16

<sup>153</sup> Platts-Mills TA. How environment affects patients with allergic disease: indoor allergens and asthma. *Ann Allergy* 1994 Apr;72(4):381-4

<sup>154</sup> - Marks GB; Mihrshahi S; Kemp AS; Tovey ER; Webb K; Almqvist C; Ampon RD; Crisafulli D; Belousova EG; Mellis CM; Peat JK; Leeder S Prevention of asthma during the first 5 years of life: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Jul;118(1):53-61.

<sup>155</sup> Rosenstreich DL, Eggleston P, Kattan M, Baker D, Slavin RG, Gergen P, et al. The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing

---

morbidity among inner-city children with asthma. N Engl J Med 1997;336(19):1356-63

<sup>156</sup> Rosenstreich DL; Eggleston P; Kattan M; Baker D; Slavin RG; Gergen P; Mitchell H; McNiff-Mortimer K; Lynn H; Ownby D; Malveaux F The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma. N Engl J Med 1997 May 8;336(19):1356-63

<sup>157</sup> Sporik R; Ingram JM; Price W; Sussman JH; Honsinger RW; Platts-Mills TA Association of asthma with serum IgE and skin test reactivity to allergens among children living at high altitude. Tickling the dragon's breath. Am J Respir Crit Care Med 1995 May;151(5):1388-92

<sup>158</sup> Influence of early and current environmental exposure factors on sensitization and outcome of asthma in pre-school children Melen E, Wickman M, Nordvall SL, van Hage-Hamsten M,

Lindfors A. Allergy 2001;56(7):646-52

<sup>159</sup>. Environmental exposure to endotoxin and other microbial products and the decreased risk of childhood atopy: evaluating developments since April 2002. Braun-Fahrlander C Curr Opin Allergy Clin Immunol 2003;3(5):325-9

<sup>160</sup> Cortes Xavier, Soriano J, Sanchez Ramos JL, Azofra J, Almar E, Ramos J. Estudio Europeo de Asma. Prevalencia de atopia en adultos jóvenes de 5 áreas españolas. Med Clin 1998; 111(15):573-77

<sup>161</sup> Peat JK, Woolcock AJ, Leeder SR, Blackburn CRB. Asthma and bronchitis in Sydney schoolchildren. I. Prevalence during a six year study. AmJ Epidemiol 1980; 1:721-7.

---

<sup>162</sup> Schacter EN, Doyle CA, Beck GJ. A prospective study of asthma in a rural community. *Chest* 1984; 85: 623-30.

<sup>163</sup> Phelan Pd, Robertson CF, Olinsky A. The Melbourne Study: 1964-1999. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 189-94.

<sup>164</sup> . Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, Herbison GP, Silva PA, Poulton R. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med*. 2003 Oct 9;349(15):1414-22.

<sup>165</sup> Mommers M, Gielkens-Sijstermans C, Swaen G, Van Schayck C. Trends in the prevalence of respiratory symptoms and treatment in Dutch children over a 12 year period: result of the fourth consecutive survey. *Thorax* 2005;60:97-99

<sup>166</sup> Genuneit J, Weinmayr G, Radon K et al. Smoking in the incidence of asthma during adolescence: results of a large cohort study in Germany. *Eur Respir J* 2002; 19: 1040-1046.

<sup>167</sup> Niimi A, Matsumoto H, Takemura M et al. Relation of airway wall thickness to airway sensitivity and airway reactivity in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 983-988.

<sup>168</sup> Chinn P, Burney L, Sunyer D, Jarvis D, Luczynska C et al . Sensitization to individual allergens and bronchial responsiveness in the ECRHS. *Eur Respir J* 1999; 14: 876-884.

<sup>169</sup> ECRHS Italy. Determinants of bronchial responsiveness in the European Community Respiratory Health Survey in Italy: evidence of an independent role of atopy, total serum IgE levels, and asthma symptoms. *Allergy*. 1998 Jul;53(7):673-81

- 
- <sup>170</sup> Celeste Porsbjerg, Marie-Louise von Linstow, Charlotte Suppli Ulrik, Steen Nepper-Christensen, and Vibeke Backer Risk Factors for Onset of Asthma: A 12-Year Prospective Follow-up Study *Chest*, Feb 2006; 129: 309 - 316
- <sup>171</sup> Predictive value of respiratory symptoms and bronchial hyperresponsiveness to diagnose asthma in New Zealand D. Sisteka, K. Wickensb, R. Amstrongc, W. D'Souzad, I. Towne, J. Craneb. *Respiratory Medicine* (2006) 100, 2107–2111.
- <sup>172</sup> Validation of questionnaire and bronchial hyperresponsiveness against respiratory physician assessment in the diagnostic of asthma. Jenkins MA, Clarke J, Robertson C, Hooper J. Dalton M. *Int J Epidemiol* 1996 Jun; 25(3): 609-13.
- <sup>173</sup> Godden D, Ross S, Abdalla M, et al: Outcome of wheeze in childhood: symptoms and pulmonary function 25 years later. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:106.
- <sup>174</sup> Horwood LJ, Fergusson DM, Shannon FT: Social and familial factors in the development of early childhood asthma. *Pediatrics* 1985; 75:859
- <sup>175</sup> García-Marcos Álvarez L, Martínez Torres A, Batles Garrido J, Morales Suárez-Varela M, García Hernández G, Escribano Montaner A; el grupo ISAAC español fase II. Estudio Internacional de asma y alergia en niños (ISAAC). Fase II: Metodología y resultados de la participación en España. *An Esp Pediatr* 2001; 55(5); 400-5.
- <sup>176</sup> Mellis CM, Catan M, Keens TG, Levison H. Comparative study of histamine and exercise challenges in asthmatic children. *Am Rev Respir Dis*. 1978;117:911-5.
- <sup>177</sup> Haby MM, Anderson SD, Peat JK, Mellis CM, Toelle BG, Woolcok AJ. An exercise challenge protocol for epidemiological studies of asthma in children: Comparison with histamine challenge. *Eur Respir J* 1994;7:43-9
-

---

<sup>178</sup> Román Piñana JM, Osona Rodríguez de Torres B. y Figuerola Mulet J. Prevalence of current asthma in Majorca. value of a bronchial hyperresponsiveness test in combination with a questionnaire. *An Pediatr (Barc)* 2006;64(3):229-34

<sup>179</sup> Maziak W, Behrens T, Brasky TM, Duhme H, Rzehak P, Weiland SK, et al. Are asthma and allergies in children and adolescents increasing? Results from ISAAC phase I and phase III surveys in Munster, Germany. *Allergy* 2003; 58: 572-9.

<sup>180</sup> Henrich J, Wist M, Wichmann HE. Trends in prevalence of atopic diseases and allergic sensitization in children in Eastern Germany. *Eur Respir J* 2002;19:1040-46.

<sup>181</sup> Ronchetti R, Villa MP, Barreto M, Rota R, Pagani J, Martella S et al. Is the increase in childhood asthma coming to an end? Findings from three surveys of schoolchildren in Rome. Italy. *Eur Respir J* 2001;17:881-86.

<sup>182</sup> Wieringa MH, Vermeire PA, Brunekreef B, Weyler JJ. Increased occurrence of asthma and allergy: critical appraisal of studies using allergic sensitization, bronchial hyper-responsiveness and lung function measurements. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1553-63.

---

### **Figuras mostradas en la Introducción.**

- I. Figura. Caída de FEV1 con la inhalación de metacolina.
- II. Figura. Variación en la prevalencia de atopia.
- III. Figura. Prevalencias de sibilancias en los últimos 12 meses, HB y asma.
- IV. Prevalencia comparativa de atopia.
- V. Relación entre atopia y asma.
- VI. Relación de la HB en atópicos.
- VII. Relación de la IgE en asmáticos.
- VIII. Punto de corte de discriminación de IgEt en asmáticos.
- IX. Prevalencia de síntomas de asma internacional (ISAAC)
- X. Comparativa de asma alguna vez entre ECRHS e ISAAC.
- XI. Comparativa de sibilancias en los últimos 12 meses entre ECRHS u ISAAC.
- XII. Incidencia de asma por edades.
- XIII. Riesgo relativo del factor de riesgo obesidad para asma.
- XIV. Prevalencia de síntomas en 5 ciudades de España. (ECRHS)
- XV. Prevalencias de síntomas respiratorios en 5 ciudades de España (ECRHS)
- XVI. Prevalencia de HB en 5 ciudades de España (ECRHS).
- XVII. Comparativa de prevalencia de síntomas respiratorios en niños y adultos.
- XVIII. Distribución de HB por edad y sexo en niños y adultos.
- XIX. Prevalencia comparativa de atopia.
- XX. Hipersensibilidad a alérgenos.
- XXI. Discriminación de IgE para asma.
- XXII. Relación de atopia con asma.
- XXIII. Prevalencias de sibilancias, HB y asma en niños y adultos.
- XXIV. Relación entre atopia, IgE y asma en niños y adultos.
- XXV. Factores de riesgo para asma en niños.
- XXVI. Factores de riesgo identificados en niños.

---

### **Tablas mostradas en la Introducción.**

- I. Incidencia por mil personas año en ambos géneros
- II. Comparativa de incidencias en adultos.
- III. Incidencia de asma por edades.
- IV. Incidencia estimada de asma en diferentes estudios internacionales.
- V. Relación de cromosomas y su codificación.
- VI. Selección de genes polimórficos relacionados con fármacos.
- VII. OR ajustada por FR y asma
- VIII. Relación entre los factores de riesgo dependientes de la familia con los diferentes síntomas.
- IX. Resumen de los factores de riesgo de síntomas, HB y asma.
- X. Prevalencias de síntomas y asma en los países europeos.
- XI. HB según área geográfica.
- XII. Prevalencia de asma en 5 áreas españolas ECRHS.
- XIII. Cambios en la prevalencia de síntomas respiratorios.
- XIV. Prevalencia de síntomas respiratorios en el ECRHS I- II
- XV. Prevalencia de síntomas de asma en ECRHS II
- XVI. Comparativa de HB entre ECRHS I –II
- XVII. Comparativa prevalencia de síntomas y asma entre Huelva y ciudades españolas de ISAAC.
- XVIII. Relación entre IgE y test cutáneos en niños y adultos.
- XIX. Factores de riesgo para asma en niños
- XX. Factores de riesgo identificados en adultos.

---

## **Tablas y figuras de Resultados**

- Tabla 1. Análisis de la no respuesta e niños y adultos
- Tabla 2. Estudio de no respuesta con respecto a sibilancias en niños.
- Tabla 3. Estudio de no respuesta con respecto a HB en niños.
- Tabla 4. Incidencia anual acumulada.
- Tabla 5. Análisis de FR en casos incidentes.
- Tabla 6. FR: sibilancias en los últimos 12 meses.
- Tabla 7. FR: Asma alguna vez.
- Tabla 8. Tener perro cuando inició estudio.
- Tabla 9. Tener perro en la infancia.
- Tabla 10. Tener gato en la infancia.
- Tabla 11 Tener síntomas respiratorios cerca de un animal.
- Tabla 12. Síntomas nasales cerca de un animal.
- Tabla 13. Síntomas oculares cerca de un animal.
- Tabla 14. FR: efecto de la edad.
- Tabla 15. Análisis de genero como FR.
- Tabla 16. Análisis de contaminación como FR.
- Tabla 17. Riesgo relativo de los FR en casos incidentes.
- Tabla 18. Comparación de prevalencias de síntomas y asma en los 2 cortes transversales en adolescentes.
- Tabla 19. Comparativa de Prevalencias de sibilancias, Hb y asma con otros estudios.
- Tabla 20. Prevalencias de SR, HB y asma en adultos en los dos cortes transversales.
- 
- Figura 1. Comparativa de incidencia, persistencia y remisión de sibilancias entre adolescentes y adultos.
- Figura 2. Comparativa de incidencia, persistencia y remisión de HB entre adolescentes y adultos.
- Figura 3. Comparativa de incidencia, persistencia y remisión de asma entre adolescentes adultos.
- Figura 4. Riesgo relativo de los FR en los casos incidentes.
- Figura 5. Cambios de prevalencia de sibilancias, HB y asma en niños en dos cortes transversales.
- Figura 6. Cambios de prevalencia de sibilancias, HB y asma en adultos en dos cortes transversales.