

Aportes a la Epidemiología del asma infantil

Marcó Leandro, Foti Erica, Lepratte Leandro, Costa Patricia, Azario Ricardo, Bueno Dante, Vidal Mariana, Chichi Matías, Costa Aldo, Lima Diego, Pirovani Mariano** Latorre Fabiana****

AUTOR: *Facultad de Ciencias de la Salud, UNER (Concepción del Uruguay, Entre Ríos); **Asesor contratado, ***CICyTTP-CONICET, Diamante, Argentina

CONTACTO: Inmarco5@gmail.com

Resumen

El proyecto se localizó en Concepción del Uruguay, (2005-2010). Objetivos: determinar prevalencia e incidencia del Asma entre 6 y 11 años de edad, describir factores de riesgo, estudiar flora, polen, hongos y ácaros. Diseño: estudio de corte transversal y seguimiento de cohorte durante 5 años. Se aplicó la Encuesta ISAAC. La prevalencia y la incidencia halladas son elevadas. Los factores de riesgo son tabaquismo pasivo, Rinitis y antecedentes de hiperirritabilidad y sibilantes. No hay diferencias significativas entre sexos, ni por la presencia de mascotas ni por antecedentes familiares de alergia o asma. La IgE tiende a disminuir entre 8 y 11 años de edad, en forma más pronunciada en el grupo control. Los principales disparadores son hiperventilación, cambios climáticos y humo de tabaco. La densidad de ácaros es elevada. Entre los hongos predominan *Cladosporium*, *Alternaria* y *Penicillium*. El 75% del arbolado urbano es alergógeno y se suman gramíneas y ambrosías. En primavera se detecta alta densidad para *Fraxinus*, moderada para *Poaceae*, *Myrtaceae*, *Celtis* y *Cupresseae*. En otoño son moderados los niveles para *Artemisia*, *Asteraceae*, *Ambrosia* y *Chenopodium*. El 38% de los niños con Rinitis alérgica y/o Asma manifestaron polinosis en otoño temprano y primavera. Como estrategia preventiva deberían aumentarse los cuidados ambientales y la prevención secundaria en los niños de 6 años que presentan estos factores.

Palabras clave: asma infantil, incidencia, prevalencia, factores de riesgo

Contributions to Epidemiology of Childhood Asthma

Abstract: The project is located in Concepcion del Uruguay, (2005-2010). Objectives: To determine prevalence and incidence of asthma between 6 and 11 years old, describe risk factors, study plants, pollen, fungi and mites. Design: Cross-sectional and follow-up cohort for 5 years. ISAAC survey was applied. The prevalence and incidence found is high. The risk factors include passive smoking, and history of hyperreactivity and wheezing. No significant differences between the sexes, nor by the presence of pets or family history of allergy or asthma. IgE tends to decrease between 8 and 11 years of age, more pronounced in the control group. The main triggers are hyperventilation, climate changes and smoke snuff. The density of mites is high. Among the fungi predominate *Cladosporium*, *Alternaria* and *Penicillium*. 75% of urban trees is allergenic and add grass and ragweed. In spring, high density of *Fraxinus* is detected, moderate for *Poaceae*, *Myrtaceae*, *Celtis* and *Cupresseae*. In autumn are

moderate levels to Artemisia, Asteraceae, Ambrosia and Chenopodium. 38% of children with allergic rhinitis and / or asthma showed pollinosis in early autumn and spring. As a preventive strategy should be increased environmental care and secondary prevention in children aged 6 years who have these factors.

Keywords: Childhood asthma, incidence, prevalence, risk factors,

I. Introducción

El conocimiento del Asma, en su enfoque colectivo como importante problema de Salud pública, incluye los parámetros de morbilidad, (incidencia y prevalencia) y los factores de riesgo y protección. La estrategia global para el manejo y la prevención del Asma propuesta por la Organización Mundial de la Salud¹ ha recomendado como necesidades de investigación, entre otras, las de identificar los factores que contribuyen al desarrollo del Asma y los alérgenos e irritantes para cada área geográfica.

Este proyecto se orientó a obtener nuevos datos sobre varios de estos temas en la ciudad de Concepción del Uruguay, Entre Ríos, Argentina. No hemos hallado publicaciones sobre la incidencia (casos nuevos) del asma en esta ciudad, en Entre Ríos o Argentina. En base a consultas a expertos llegamos a la conclusión de que, debido a las dificultades técnicas y operativas que implican el seguimiento de cohortes epidemiológicas, es posible que no se haya realizado este estudio anteriormente en el país. Una recopilación de estudios de cohorte pueden verse en la siguiente **tabla**²:

TABLA 1. Principales características de los estudios de cohortes de interés en la Historia Natural del Asma					
Estudio	País	Año de inicio cohorte	Tamaño inicial cohorte	Edades revisión (*)	Tipo de población
Cohorte Británica	Reino Unido	1958	5.801	7-11-16-23-32 años	General Niños con historia de sibilancias
Melbourne	Australia	1964	378	7-14-21-28-35-42 años	General
Tasmania	Australia	1968	1.494	7 – 32 años	General
Settipane	Estados Unidos	1969	1.601	21-29-40 años	General
Tucson	Estados Unidos	1980	1.246	0-4-9 meses y 2-3-6-8-11-13-16-18 años	General
Newcastle	Australia	1982	718	(8-10)-12-14-16-(18-20) años	General
Southampton	Reino Unido	1987	2.289	6 – 16 años	General
MAS	Alemania	1990	1.314	1-3-6-12-18 meses y 2-3-4-5-6-7 años	General

En cuanto a **prevalencia** (casos totales de asma), nuestro grupo había publicado el valor hallado en 1995 para Concepción del Uruguay (23,7%), en el marco de un estudio colaborativo nacional³.

Tres de los principales grupos de alérgenos inhalados vinculados al asma son los ácaros del polvo doméstico, el polen anemófilo y los hongos aerógenos. No tenemos conocimiento de que se haya realizado alguna vez un estudio ambiental de alérgenos en esta ciudad y no se cuenta para la actividad médica con información local, debiendo extrapolarse la de otras como Buenos Aires, Rosario, Córdoba y Montevideo.

En el estudio de los ácaros del polvillo doméstico, se debe tener en cuenta que la cantidad de ácaros adultos en cada ambiente dependerá de los que se están reproduciendo y desarrollando en

el mismo y de los que ingresan fundamentalmente con la ropa de personas y otros vehículos. Se ha propuesto que las cantidades de hasta 100 ácaros por gramo de polvillo doméstico representan poblaciones no desarrolladas endógenamente. Por debajo de 100 son ácaros introducidos por la ropa según estudios realizados en Dinamarca⁴. Debe tenerse en cuenta la gran variabilidad del resultado según las características del lugar de toma de la muestra de polvillo. Maunsell en 1968 demostró el amplio rango que va de los 2.500 ácaros por gramo en colchones a 22 en pisos. Los pisos alfombrados retienen más ácaros dificultando la limpieza, aún con aspiradoras (Mulla 1975). Otro lugar de mayor cantidad es la ropa de cama (Seasy y Dobson, 1972). La concentración es mayor en dormitorios que en las salas de estar. Se requiere más de una estación climática para que el número de ácaros se corresponda con las condiciones ambientales. Hemos revisado tres alternativas para cuantificar la presencia de ácaros en polvillo:

Tabla 2. Métodos para estudio de ácaros de polvo doméstico o depósito

- Cuantificación de ácaros por gramo de polvillo (es la más directa y específica para la subclase⁵).
- Medición de guanina en polvillo (método semicuantitativo que indica presencia de excrementos de ácaros (también de aves)
- Determinación de antígenos de ácaros en las muestras (p.ej. Der p 1....) que se correlacionan con la densidad de las respectivas especies⁶.

Para el **polen anemófilo** hemos hallado publicaciones sobre zonas y ciudades ya mencionadas:

TABLA 3. Estudios sobre polen en áreas relacionadas con Entre Ríos

1. Vaz Ferreira R, <i>Los agentes de la polinosis en Alergia en la práctica clínica</i> . Varela Fuentes B. y otros. Ed. Espasa-Calpe. 1946. Buenos Aires. P.313-398. (menciona especies para el bajo río Uruguay en general, antes de 1946)
2. Lorenzetti José. <i>Flora alergógena</i> , en <i>Curso práctico de Alergia e Inmunología</i> . Tomo 1, Mathov Enrique. Ed. Publicaciones médicas argentinas. 1972. Buenos Aires. P. 265-279. (menciona el calendario floral de especies alergógenas en Entre Ríos en conjunto con pampa húmeda, antes de 1970)
3. Molfino J, Ruiz Moreno G. <i>Flora alergógena en Argentina, Flora alergógena en Uruguay</i> . En <i>Compendio de Alergia clínica</i> . Shahon H. 1943. Ed. Hachette, Buenos Aires. 317-328. (menciona especies para Buenos Aires, Santa Fe y la República oriental del Uruguay en general, antes de 1940).
4. Romero E. y otros. <i>Polen aéreo en la ciudad de Buenos Aires</i> . Archivos Argentinos de Alergia e Inmunología, 1992; 23 (4) 152-162.
5. Gattuso S y otros. <i>Polen aéreo, monitoreo diario volumétrico en la ciudad de Rosario. Parte I: árboles y arbustos</i> . Archivos Argentinos de Alergia e Inmunología. 2003; 34(1): 22-27

Para los **hongos anemófilos** tampoco hemos hallado publicaciones sobre su estudio en esta ciudad o en Entre Ríos. En Córdoba el Dr. Baena-Cagnani (p) realizó un estudio pionero en Argentina, determinando las especies fúngicas más frecuentes captadas por deposición en cápsulas de Petri (*Cladosporium* en invierno y *Alternaria* en verano). En estos estudios se aíslan géneros que son reconocidos como alérgenos inhalantes y agentes oportunistas con comportamiento patógeno en diversos problemas clínicos en humanos: *Alternaria* sp., *Aspergillus* sp., *Cladosporium* sp., *Curvularia* sp., *Drechslera* sp., *Fusarium* sp., *Penicillium* sp., *Stemphylium* sp. y levaduras (Anaissie y col., 1989; Horner y col., 1995; Cross, 1997; Vartivarian y col., 1993; Yamamoto y col., 1979). Así también, Strachan y col. (1990) encontraron hongos que no esporulan (mycelia sterilia) en una concentración relativamente alta en casas de chicos con ronquera.

Con la utilización de métodos de muestreo no volumétricos, no se conoce un valor crítico para las casas. Por ello, se sugiere que los valores críticos para el nivel de esporas fúngicas en ambientes internos deben ser interpretados con referencia a los niveles en el ambiente externo y el porcentaje del total

del nivel de hongos del ambiente interno que correspondan a hongos problemáticos como *Aspergillus* o *Penicillium* (Portnoy y col., 2005).

OBJETIVO GENERAL: Aportar al conocimiento de la Epidemiología del Asma.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

Determinar la Prevalencia del Asma a los 6 años de edad en la Ciudad de Concepción del Uruguay, Argentina.

Describir características de interés en sus manifestaciones clínicas y ambientales en los grupos estudiados.

Determinar la incidencia del Asma entre los 6 y los 11 años de edad en la Ciudad de Concepción del Uruguay, Argentina.

Determinar la asociación de Factores de Riesgo o protección de Asma Bronquial

Realizar un relevamiento de la flora alergógena y la tipificación y cuantificación de los pólenes atmosféricos según los meses del año,

Cuantificar los ácaros del polvo doméstico

Relevar los hongos anemófilos de mayor importancia en la zona.

II. Material y métodos

II.1. Métodos epidemiológicos

Estudio de **corte transversal** retrospectivo con el propósito de determinar la prevalencia del asma y describir las características asociadas. Del mismo conjunto muestral seleccionado al azar por conglomerados territoriales, se extrajeron los niños para la cohorte de controles. Criterios de Inclusión: Edad: 6 años, concurrentes a Centros educativos de nivel primario seleccionados por su representatividad territorial y socioeconómica según estudios previos efectuados por nuestro grupo⁷. Se elige esta edad porque es el comienzo de la edad escolar y la posibilidad de realizar Pruebas Funcionales Respiratorias, permitiendo además comparar con otros estudios vinculados al Internacional Study of Asthma and Allergy in Childhood (ISAAC) y brindar información de utilidad para contribuir al desarrollo de investigaciones internacionales.

Desarrollo y herramientas: Se aplicó la Encuesta ISAAC, llamada en este proyecto Encuesta I, que permitió determinar la prevalencia y algunas características personales y ambientales asociadas. El procesamiento y análisis de los datos se realizó en Epi-Info 2000 y SPSS. Se realizó una Prueba Piloto de la Encuesta para actualizar la experiencia y probar los procesos implicados, si bien ya fue aplicada con anterioridad y fue validada en varios estudios ad-hoc⁸. Para el grupo de 6-7 años la encuesta se realizó a los padres, remitiéndoles el cuestionario con sus hijos y la recomendación de la maestra de devolverlo completo en un plazo determinado de 2 a 5 días.

Estudio de **cohorte** durante 5 años para determinar la incidencia y algunos de sus factores de riesgo. Criterios de inclusión: Al conjunto de controles hallados en la encuesta I (niños que no presentaron síntomas en los últimos doce meses ni tienen diagnóstico de Asma), se les envió una nota solicitando el consentimiento informado de la participación en el seguimiento y la encuesta III constituyendo el grupo de la cohorte de seguimiento durante 5 años los que respondieron satisfactoriamente. Se procesaron los datos en Epi-Info y SPSS, evaluando también el posible sesgo de selección entre los que respondieron y los que no lo hicieron. Los casos nuevos son posteriormente excluidos de la cohorte. Los factores de riesgo o protección se calcularon mediante las Odds Ratio (OR).

IgE sérica total. El dosaje cuantitativo de IgE total sérica se realizó mediante la técnica ELISA (IMx de ABBOT). Este estudio se repitió 3 años más tarde. Los datos de la encuesta se procesaron en Epi-Info 2000 y SPSS.

Estudio de factores ambientales

HONGOS ANEMÓFILOS.

Las muestras fueron tomadas en las horas de menos movimiento de la casa para eliminar el movimiento excesivo del aire y así obtener muestras más comparables. El muestreo se realizó siguiendo una técnica no volumétrica (método gravimétrico), exponiendo por 10 minutos a las placas de petri abiertas, conteniendo agar papa glucosada con el agregado de cloranfenicol como antibiótico. Los lugares de exposición fueron la cocina (1 placa), la habitación del niño asmático o control (3 placas; 1 placa arriba de la almohada, 1 placa en la mesa de luz, 1 placa arriba de la cama), el comedor (1 placa), y en el ambiente exterior (1 placa en la ventana de la habitación del paciente). También, se midió la temperatura y humedad en cada caso. Las placas de petri expuestas se incubaron a 25-28°C durante 5 a 7 días y cada colonia se numeró e identificó hasta género, según morfología macroscópica y microscópica. Aquellas colonias que no esporularon luego de 30 días de incubación se consideraron como *Mycelia sterilia*. En el caso que aparezcan muchos hongos de la clase *Zigomycetes* cubriendo toda la placa de petri, se recurrirá a utilizar medios que contengan componentes (diclorán, y/o rosa de bengala) para frenar el rápido desarrollo de los mismos. El número de esporas (UFC) por placa de petri se analizó con el test de análisis de varianza. Las medias que muestren diferencias significativas se compararon utilizando el test de Tukey. Todos los valores de significancia estadística estarán basados en un nivel de probabilidad de 0,05. Estos datos se cruzaron con las demás variables relevadas para observar posibles relaciones.

AMBIENTE DOMÉSTICO.

Presencia de animales domésticos e insectos, polvo, manchas de humedad, tabaquismo, contaminantes del aire domiciliario.

ÁCAROS DEL POLVO DOMÉSTICO.

Los domicilios seleccionados pertenecen al grupo de niños que conforma la cohorte de seguimiento quinquenal de controles, basada en los estudios de prevalencia del asma realizados previamente en la población del primer grado de escuela primaria de Concepción del Uruguay (6-7 años de edad) en el año 2005. Se utilizó el método de cuantificación de ácaros por gramo de polvillo doméstico, según el siguiente protocolo: La **recolección** de muestra se realiza con la colaboración del niño. De esta manera no se es tan intrusivo en el hogar del mismo y a su vez la familia pasa a ser parte activa del proceso de investigación. Por esto se le otorga al niño una bolsa muestreadora estéril, explicándoles las precauciones que deben tener al momento de abrir la misma, posteriormente se les pide que barran el dormitorio de ellos y coloquen el polvo recolectado dentro de la bolsa, luego la deben rotular con su nombre y apellido y escuela y grado al que pertenecen. Una vez retirada las bolsas de la escuela se procede a pesar la muestra y se guarda en heladera hasta su posterior procesamiento. De la bolsa muestreadora se toman aproximadamente 0.2 gramos de polvo en un tubo de ensayo para centrifuga, se agregan 5 ml de agua destilada y se centrifuga por 20 minutos a 250 revoluciones por minuto. Luego se toma el sobrenadante en una placa de petri con 1,5 mililitros de ácido láctico y se incuba en estufa a 50° C durante 5 días. Al quinto día se observa bajo una lupa y se cuantifica la cantidad de ácaros, el resultado se expresa en número de ácaros por gramo de polvo.

Los resultados de las determinaciones se procesan en una planilla Excel y se integrarán a la base general del proyecto en Epi-Info, para efectuar cruces de variables.

Tabla 4. Clasificación alergológica de niveles de densidad de ácaros

- | |
|--|
| • Bajo (< 100 ácaros por gramo de polvillo doméstico) |
| • Medio (100 a 499 ácaros por gramo de polvillo doméstico) |
| • Alto (500 o más ácaros por gramo de polvillo doméstico) |

POLEN ANEMÓFILO

Relevamiento de flora en Concepción del Uruguay.

La superficie de la planta urbana de Concepción del Uruguay es de aproximadamente 36 km², en la que se realizó el conteo completo de árboles y registro de hierbas frecuentes, en tanto se tuvo en cuenta además el periurbano con una superficie total de 100 km², para semicuantificar hierbas y árboles. Se incluyeron los ejemplares pertenecientes al arbolado público de calles, plazas y parques, que son ampliamente predominantes en el conjunto total de árboles. Para las hierbas (en las que englobamos a las gramíneas y malezas como principales productoras de polinosis), se estudiaron las áreas periurbanas, grandes espacios baldíos y los parques públicos, semicuantificando en frecuentes y menos frecuentes en función de la observación de áreas cubiertas por cada género en las diferentes estaciones climáticas. El cálculo se realiza contando ejemplares en pequeños sectores demostrativos de lotes relativamente homogéneos. No se tuvieron en cuenta las especies del interior de los domicilios por los inconvenientes operativos y por considerar que dadas las características constructivas de la ciudad son de menor peso cuantitativo. Se registraron las presencias de especies arbóreas del periurbano, tanto costero como del interior del área en la misma superficie de las hierbas.

En un plano de la ciudad aumentado a escala, se fueron anotando cada uno de los árboles observados a efectos de poder utilizar la distribución en otros análisis del programa de investigación, dividiéndose en cuatro cuadrantes la superficie total. Con el apoyo de claves de identificación botánica⁹ se observó la morfología externa de hojas, flores, tallos, frutos y otros caracteres más específicos, para identificar los géneros. A cada género se le atribuyó un número para la anotación en el plano de cada ejemplar. Se tabuló el total de registros y se agruparon los mismos en función de su cantidad y de su potencialidad alergógena por su anemofilia. Consideramos especies sospechadas a las que, expresando las leyes de Thommen, no han sido aún comprobadas o descartadas fehacientemente por las pruebas de alergia en humanos. Entre ellas pueden estar algunas de las especies nativas poco estudiadas.

Captación, identificación y cuantificación de polen.

El monitoreo aerobiológico, dirigido principalmente en este caso a la captación de pólenes atmosféricos, se efectuó con un anemopalinómetro (muestreador volumétrico de impacto Rotorod), que refleja la dirección y velocidad del viento, ubicado a 8 m de altura en el área urbanizada de la ciudad. Las partículas se atrapan sobre varillas que tienen una capa fina de glicerol con antifúngicos. Se retira para proceder a la cuantificación y tipificación. Los valores se expresaron en granos/m³ de aire.

III. Resultados

El objetivo general: “aportar al conocimiento de la Epidemiología del Asma”, fue logrado ampliamente considerando los principales resultados:

Prevalencia del asma: 23,26 % a los 6 años de edad.

Tabla 5. Comparación Prevalencias 1995 – 2005. Niños de 6 años (EGB 1 Nivel 1). Concepción del Uruguay. Entre Ríos. Argentina.

	1995		2005	
	Casos / n	prevalencia	Casos / n	prevalencia
Sibilantes últimos 12 meses (*)	18 /76	23,70%	113 / 533	21,08%
Sibilantes últimos 12 meses + Dx asma			119 / 533	23,26%

(*) En el procesamiento local de los datos de 1995 se utilizó la respuesta positiva a esta pregunta 2 y el número de respuestas obtenidas en la pregunta 1 como denominador, por lo que a efectos de una mejor comparación exponemos con el mismo procedimiento el resultado de 2005.

Factores personales (endógenos).

Tabla 6. Distribución por sexo en total de la muestra.

	casos	% casos	controles	totales	% totales
Femenino	53	44	228	281	53%
Masculino	66	56	186	252	47%
Total	119		414	533	100%
OR= 0,66	IC 0,42<OR<1,01		±2: 3,8	p= 0,054	

Se insinúa un efecto protector del sexo femenino (OR < 1), pero las diferencias son poco significativas con el intervalo de confianza en 95% y χ^2 para ambas distribuciones.

Antecedentes familiares: En el total de la muestra, más de la mitad de los niños encuestados presentan antecedentes familiares de alergia o asma. En los niños considerados casos por presentar sibilantes en los últimos 12 meses, los antecedentes familiares de asma o alergia son un débil factor de riesgo a los 6 años. Teniendo en cuenta las 36 respuestas positivas a diagnóstico de asma, por el contrario, la OR marca como claro factor de riesgo el antecedente familiar.

Tabla 7. ¿Hay en la familia del niño antecedentes de personas asmáticas o alérgicas?

ant. Flia	total de la muestra		Sibilantes últimos 12 meses		Dx de Asma	
			si	no	si	no
si	268	56%	75	158	29	221
no	156	33%	31	109	3	149
no sabe	53	11%			4	47
total	477	100%	106	267	36	417
			OR 1,7 IC 95% 1/2,8	±2 3,86 p<0,05	OR= 6,5 IC= 1,8/27	$\chi^2 = 11$ P <0.01

Antecedentes personales de otras enfermedades alérgicas.

Rinitis: El 45% del total de encuestados presentaba antecedentes de síntomas indicadores de Rinitis alérgica. Este antecedente se comporta como un fuerte factor de Riesgo de Rinitis alérgica actual (últimos 12 meses) que presentaba el 34% del total. A su vez la Rinitis alérgica actual se presenta en el doble de casos que en los controles (OR: 2,31 IC: 1,5<OR<2,4).

Tabla 8. Antecedentes de Rinitis alérgica como riesgo de Rinitis actual		
	Rinitis actual	
antecedentes de Rinitis	si	no
si	172	68
no	9	287
OR: 80 IC: 37<OR<178	±2 276 p<0,001	

Dermatitis atópica: El 17% del total de la muestra (74 niños) tenían antecedentes de síntomas indicadores de dermatitis atópica (eczema) y 12% (63 niños), en los últimos 12 meses. En conjunto los antecedentes de eczema duplican el riesgo de asma a los 6 años.

Tabla 9. Eczema como riesgo de asma		
	Sibilantes últimos 12 meses	
antecedentes de eczema	si	no
si	43	74
no	64	259
OR: 2,35 IC: 1,4<OR<3,8	χ^2 12,48 p<0,001	

IgE sérica total: Se estudiaron 47 niños, 28 asmáticos y 19 controles, 10 de ellos con antecedentes de riesgo de asma que formaron parte de un subgrupo. La IgE sérica total presentó valores promedios en 2007 de: 330 UI/ml en el grupo control, 429 UI/ml en el grupo con antecedentes y 518 UI/ml en los asmáticos. Se detectaron 3 casos nuevos en el período, por lo que en 2010 se estudiaron 31 casos y 16 controles (9 con antecedentes), con valores promedios de 229 UI/ml, 397 UI/ml y 494 UI/ml,

Factores ambientales.

Variaciones climáticas: Las diferencias en la distribución son muy significativas. ($\chi^2 = 32.77$ (3 gl.), predominando el otoño y el invierno.

Tabla 10. Promedio de exacerbaciones del asma, según estaciones climáticas y por meses en valores absolutos y relativos		
Estaciones	Casos con exacerbaciones	% de casos
Verano	15	13
Otoño	50	42
Invierno	38	32
Primavera	15	13

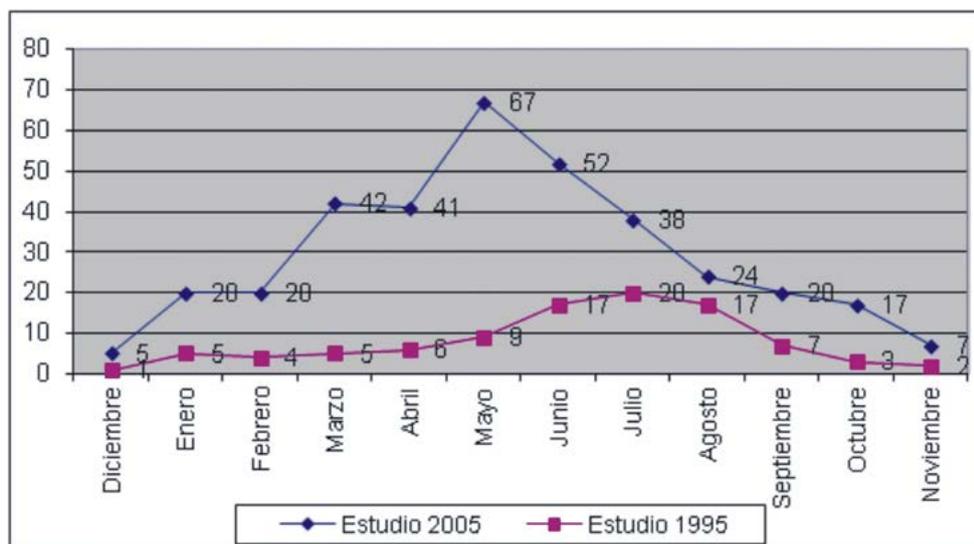


GRÁFICO 1. Exacerbaciones del Asma, por meses en valores absolutos. Niños EGB 1. Nivel 1. Concepción del Uruguay. 1995 y 2005,

Se nota un predominio del otoño y el invierno temprano en el número de crisis recordadas por los familiares. En 1995, con una muestra de menor tamaño puede percibirse un aumento invernal.

Desencadenantes: se interrogó sobre diversos disparadores de episodios de sibilantes, agrupándolos en cambios climáticos, hiperventilación (asma inducido por el esfuerzo, incluyendo el llanto y la risa intensas), irritantes como el aire frío, humo de tabaco y otros, alérgenos, psicológicos y virales. Estos últimos se basan en la hipótesis de que la mayoría de los Resfríos son causados por virus, por lo que se toma como indicador de posible infección viral. Debe tenerse en cuenta también que algunos cuadros podrían confundirse con la rinitis alérgica, que en ocasiones también precede a la crisis de asma¹⁰.

Desencadenante	Porcentaje
Hiperventilación	31%
Cambios de clima	30%
irritantes	22%
Resfríos tipo virosis	15%
Alérgenos	10%
Psicológicos	3%

Tabaquismo pasivo: Para el total de la muestra, la exposición al tabaquismo es elevada

Categoría	Frecuencia	Porcentaje
A veces	222	42,80%
Frecuente	178	34,30%
Nunca	119	22,90%
Total	519	100.0%

El contacto positivo con fumadores (a veces y frecuente) cruzado con los casos, no muestra diferencias estadísticamente significativas, ni siquiera en los niños diagnosticados con asma donde la OR muestra un riesgo del doble pero con un IC 95% que contiene el valor nulo.

Tabla 13. Niños con diagnóstico de asma			
tabaquismo pasivo	si	no	TOTAL
positivo	16	148	164
negativo	6	111	117
TOTAL	22	259	281
Odds Ratio : 2		0,71<OR<5,93	

Alérgenos domésticos de origen animal.

Tabla 14. Fuentes de alérgenos domésticos y casos de asma										
	Sibilancias 12 meses					Diagnóstico de Asma.				
	<i>si</i>	<i>no</i>	<i>OR</i>	<i>IC 95%</i>	<i>÷2</i>	<i>si</i>	<i>no</i>	<i>OR</i>	<i>IC 95%</i>	<i>÷2</i>
Tiene Perro	77	103	0,79	0,46/1,35	0,75	29	324	1,38	0,64/3	0,68
No tiene Perro	37	39				9	139			
Tiene Gato	26	33	0,98	0,54/1,75	0,01	10	95	1,38	0,65/2,9	0,71
No tiene Gato	88	109				28	368			
Tiene Cucarachas	14	12	1,52	0,67/3,4	1,02	4	33	1,53	0,51/4,6	0,3
No tiene Cucarachas	100	130				34	430			

Las diferencias no son significativas (IC de la OR que contiene el 1):

Relevamiento de flora alergógena (inventario completo del arbolado urbano y se registraron las 15 especies más frecuentes en el periurbano así como un relevamiento semicuantitativo de gramíneas y malezas)

Tabla 15. Relevamiento de arbolado urbano en Concepción del Uruguay, 2007.

género	nombre vulgar	número	polinización
fraxinus	fresno	11232	anemófila
salix	sauce	4476	mixta
ligustrum	ligustro	2635	mixta **
melia	paraíso	2370	zoófila
lagestroemia	espumilla, crespon	1998	zoófila
eucalyptus	eucalipto	1020	anemófila
cupressus	cipres	995	anemófila
acacia caven	espinillo	889	mixta
populus	alamo	857	anemófila
jacarandá	jacaranda	710	zoófila
morus	mora	683	anemófila
gleditsia triachanthos	chauchero, corona de cris	664	mixta
tabebuia	lapacho	661	zoófila
ficus	ficus	625	zoófila
tipuana	tipa	614	zoófila
pinus	pino ellioti	516	anemófila
schinus	aguaribay	508	zoófila
citrus	citrus	486	zoófila
syagrus	pindó	452	zoófila
casuarina	casuarina	447	anemófila
styphnolobium	sofora	319	zoófila
brachychiton	braquiquito	241	zoófila
ceiba	palo borracho	230	zoófila
butia, fenix, washingtonia	palmeras	227	mixta
enterolobium	oreja de negro/timbo	207	zoófila
platanus	platano	173	anemófila
callistemon	limpia tubos	172	zoófila
celtis	tala	168	anemófila
erythrina	ceibo	148	zoófila
cassia	casia carnaval	139	zoófila
persea	palto	134	mixta
eriobotrya	nispero	108	zoófila
Otros		784	
total de ejemplares de árboles urbanos		35888	

***Vaz Ferreira (1946) afirma que "todas las especies de ligustro son en realidad entomófilas, pero pueden interesar por su proximidad a las casas cuando, por no realizarse la poda, los árboles llegan a florecer".*

En las costas pueden verse muchas especies nativas y hay grandes plantaciones de Eucaliptus en el interior del departamento (tabla 16). Puede afirmarse que el 75% del total de árboles urbanos son factores de riesgo para quienes sean sensibles al polen de esas especies. La gran mayoría de los árboles con polinización anemófila son alérgenos conocidos, pero un 9% son poco alérgenos y hay también un porcentaje similar de especies en las que puede sospecharse su reactividad pero no hemos encontrado trabajos que la confirmen. En el caso de las hierbas son de gran importancia las gramíneas (poáceas), nativas y adventicias, en las que se ha demostrado alérgenicidad en la gran mayoría de ellas. Tienen un

espectro cronológico de polinización amplio, ya que si bien hay picos en primavera y persisten aunque más atenuadas en verano, en algunos casos (*Poa annua*) comienzan en invierno. Se observaron 16 géneros de gramíneas (poáceas) más frecuentes (tabla 17) y 7 menos frecuentes. También se observan en forma creciente en los alrededores algunas parcelas cultivadas con soja. Esta leguminosa es autógama por lo que la polinización se produce en la misma flor, aunque tiene también un comportamiento zoófilo. Las malezas más frecuentes fueron clasificadas en 19 géneros, predominando la familia de las compuestas. La mayoría de los géneros no son anemófilos. Entre los anemófilos, en esta zona, predominan la *Ambrosia tenuifolia*, los amarantos y quenopodios. Estos tres grupos han sido informados como alergógenos y hemos hallado personas sensibles en esta ciudad. Generalmente polinizan en verano aunque se han informado picos en octubre, en Buenos Aires, a 300 km al sur de aquí¹¹.

Tabla 16. Árboles del periurbano. Concepción del Uruguay 2007

Nombre científico	Nombre vulgar	polinización
<i>Eucalyptus</i>	Eucalipto	anemófila *
<i>Salix humboldtiana</i>	Sauce criollo	anemófila
<i>Morus</i> sp	Mora	mixta
<i>Prosopis nigra</i>	Algarrobo	mixta
<i>Prosopis affinis</i>	Ñandubay	mixta
<i>Acacia caven</i>	Espinillo	mixta
<i>Geoffrea decorticans</i>	Chañar	mixta
<i>Celtis</i>	Tala	mixta
<i>Scutia buxifolia</i>	Coronillo	mixta
<i>Cephalanthus glabratus</i>	Sarandí	entomófila
<i>Acacia bonariensis</i>	Uña de gato	entomófila
<i>Nectandra</i> sp	Laurel de la isla	entomófila
<i>Eugenia</i> sp	Guayabo	entomófila
<i>Schinus</i> sp	Molle	entomófila
<i>Populus</i> sp	Alamo	entomófila
<i>Pinus</i>	Pino	entomófila

(*) también entomófilo aunque de menor importancia.

Tabla 17. Gramíneas más frecuentes

familia	genero	especie	nombre vulgar
Poaceas	<i>Stipa</i>	ss.pp.	flechilla
Poaceas	<i>Cynodon</i>	<i>dactylon</i>	gramón, gramilla brava
Poaceas	<i>Lolium</i>	<i>multiflorum</i>	rye grass
Poaceas	<i>Sorghum</i>	<i>alepense</i>	sorgo de alepo
Poaceas	<i>Digitaria</i>	<i>sanguinalis</i>	pasto cuaresma
Poaceas	<i>Triticum</i>	<i>aestivum</i>	trigo
Poaceas	<i>Hordeum</i>	<i>vulgare</i>	cebada
Poaceas	<i>Bromus</i>	<i>unioloides</i>	cebadilla criolla
Poaceas	<i>Poa</i>	<i>annua</i>	pasto de invierno
Poaceas	<i>Avena</i>	<i>fatua</i>	avena guacha
Poaceas	<i>Zea</i>	<i>mays</i>	maíz
Poaceas	<i>Avena</i>	sativa	avena
Poaceas	<i>Sorghum</i>	<i>vulgare</i>	sorgo
Poaceas	<i>Paspalum</i>	<i>notatum</i>	pasto horqueta
Poaceas	<i>Panicum</i>	<i>prionitis</i>	paja brava
Poaceas	<i>Paspalum</i>	<i>dilatatum</i>	pasto miel

Tabla 18. Malezas más frecuentes				
familia	genero	especie	nombre vulgar	polinización
amarantáceas	amaranthus	quitensis	yuyo colorado	mixto
compuestas	ambrosia	teniufolia	altamisa	anemófilo
	xanthium	cavanillesii	abrojo	zoófilo
	cardus	nutans	cardo	zoófilo
	conyza	bonariensis	rama negra	mixto
	wedelia	glauca	yuyo sapo, sunchi	zoófilo
	xanthium	spinosum	cepa caballo	zoófilo
	taraxacum	officinale	diente de leon	zoófilo
quenopodiáceas	chenopodium	ss.pp.	quinoas	anemófilo
malváceas	sida	rhombifolia	escoba dura	zoófilo
	sida	spinosa	escoba dura	zoófilo
crucíferas	brassica	campestris	nabo	zoófilo
	coronopus	didymus	mastuerzo	zoófilo
apiáceas (umbelíf)	bowlesia	incana	perejilillo	zoófilo
poligonáceas	rumex	crispus	lengua de vaca	mixto
urticáceas	urtica	urens	ortiga	zoófilo
cariofiláceas	stellaria	media	capiqui	zoófilo
asteráceas	bidens	subalternans	amor seco	zoófilo
asteráceas	eupatorium	buniifolium	chilca	zoófilo
solanáceas	solanum	sisymbriifolium	espina colorada	zoófilo

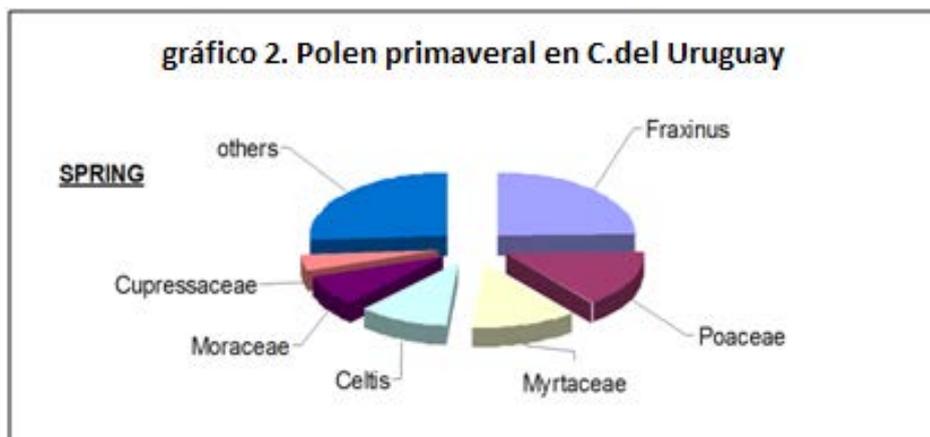
Aeropalinología. Estudio de la emisión atmosférica de polen.

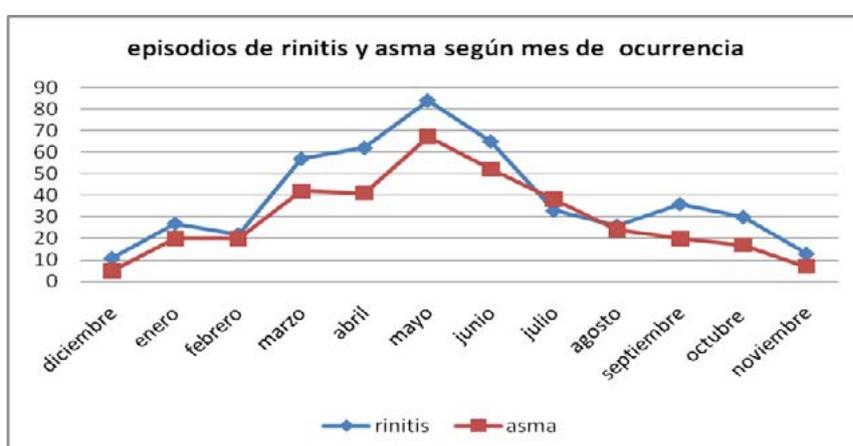
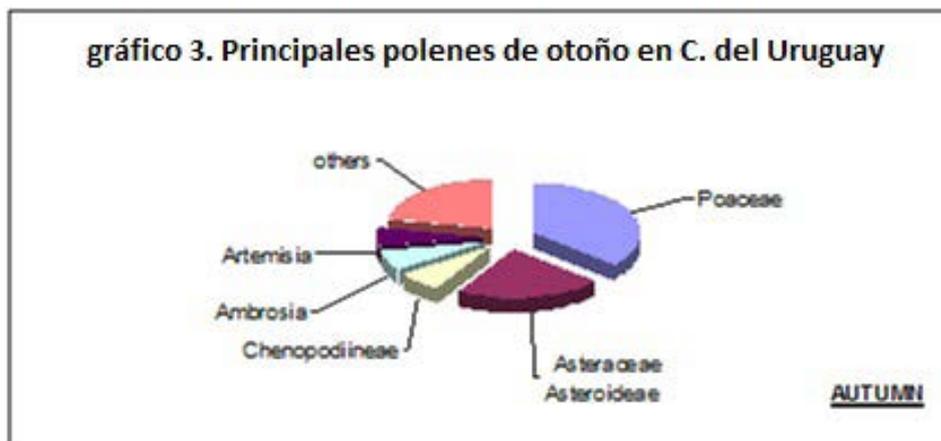
Clasificados por niveles de densidad de importancia alergológica se hallaron en primavera altos niveles de polen de Fresno (*Fraxinus*) y moderados de *Poaceae*, *Myrtaceae*, *Celtis*, *Cupresseae*. En otoño se hallaron niveles moderados de *Artemisia*, *Asteraceae asteroideae*, *Ambrosia* and *Chenopodium*. Todos ellos son de importancia por ser causa de polinosis.

Tabla 19. Principales taxones captados, cuantificación, tipo de polinización y alergenicidad.

taxon	T	PT	AP	a	taxon	T	PT	AP	a
Fraxinus	11232	A	X	X	Celtis	168	A	X	X
Salix	4476	AE	X	X?	Erythrina	148	E	X	
Ligustrum	2635	AE	X	X	Cassia	139	E		
Melia	2370	E	X		Persea	134	E	X	
Lagerstroemia	1998	E	X		Eriobotrya	108	E	X	
		AE	X	X			AE	X	
Eucalyptus	1020				Lyquidambar	89			
Cupressus	995	A	X	X	Laurus	76	AE	X	
Acacia caven	889	AE	X	X?	Prosopis	57	AE		X
Populus	857	A	X	X	Cedrus	56	A	X	
Jacaranda	710	E	X		Bauhinia	56	E		
Morus	683	A	X	X	Araucaria	55	A		
Gleditsia		AE	X				AE		
trichanthos	664				Grevilea	52			
Tabebuia	661	E	X		Tilia	46	E		
Ficus	625	E			Ficus carica	36	E		
Tipuana	614	E	X		Quercus	31	A		
Pinus	516	A	X	X?	Carya	29	A	X	
Schinus	508	E	X		Acacia	28	AE	X	
Citrus	486	E			Prunus	24	E	X	
Syagrus	452	E	X		Phytolaca	22	AE	X	
		A	X	X	Ligustrum		AE	X	
Casuarina	447				sinensis	21			
Styphnolobium	319	E	X		Cotoneaster	20	E	X	
Brachychiton	241	E			Magnolia	17	E		
		E	X		Ficus		E		
Ceiba	230				elastica	16			
Butia,Phoenix,		AE	X	X			E		
Washingtonia	227				Ginkgo	12			
Enterolobium	207	E	X		Acer	10	AE		X
Platanus	173	A	X	X	Olea	9	A		X
Callistemon	172	E	X		otros	22	-		
a: allergenicity. OMS, 2007					total urban trees		35.888		
T: urban tree number; PT: pollination type. A: anemophyllous, E: enthomophilous, AE: anemophyllous/enthomophilous; AP: airborne pollen;									

Los 21 géneros más frecuentes de árboles (> 500), que representan el 88% del total del arbolado urbano, fueron hallados en los registros de polen, incluyendo los clasificados como zoófilos.





Hongos aerógenos domiciliarios y peridomiciliarios.

Se estudiaron en profundidad las esporas fúngicas presentes en el aire doméstico y peridomiciliario de 53 viviendas de casos y controles en las que se hallaron cerca de 4700 cepas fúngicas, Las muestras de las ventanas abiertas se consideran representativa del ambiente peridomiciliario y en esas placas se halló mayor número de cepas.

Tabla 20: Número de UFC de hongos aislados por placa de petri en los diferentes ambientes

	N° UFC de hongos/placa de petri		
	Habitación	Ventana	Cocina-comedor
Promedio de casas estudiadas	18	34	14

La mayoría de los hongos ambientales aislados son esporas asexuales pertenecientes a la subdivisión *Deuteromycetina*. El hongo más frecuentemente aislado fue *Cladosporium* sp. (55,8%), *Alternaria* sp. (7,2%), *Penicillium* sp. (6,6%), y *Mycelia sterilia* (6,0%). Al considerarse los hongos por ambientes estudiados, se aislaron 1.403 cepas de las habitaciones, 755 de la ventana de las mismas y 579 de la cocina-comedor, lo que representa 51,3%, 27,6% y 21,1% del total de hongos aislados respectivamente. Los géneros más frecuentes fueron los mismos en todos ellos. Las temperaturas y humedades relativas de los dormitorios analizados estuvieron entre 21,9°C a 32 °C y 48% a 67%, respectivamente. En el ambiente cocina-comedor estos mismos parámetros estuvieron entre 21,7°C y 31,5°C y 48% a 64%, respectivamente. Los valores encontrados fueron adecuados para el buen

desarrollo de los hongos estudiados. Las temperaturas y humedad dentro de la misma casa fueron similares, por lo que se encontraron muy poca diferencia de las cargas fúngicas entre los dormitorios y la cocina-comedor.

Cuantificación de ácaros en polvo doméstico.

	Casas estudiadas	% casas
Bajo (< 100 ácaros por gramo de polvillo doméstico)	23	70
Medio (100 a 499 ácaros por gramo de polvillo doméstico)	9	27
Alto (500 o más ácaros por gramo de polvillo doméstico)	1	3

Incidencia del asma (casos nuevos) entre los 6 y los 11 años de edad

La **tasa de incidencia** para el período de 5 años fue de 28 por mil personas/año, habiéndose registrado un total de 38 casos nuevos en la muestra que conformó la cohorte (n=251). La **incidencia acumulada** (IC) para estas edades muestra una tendencia decreciente no significativa (χ^2 2,47 p: 0,11):

Año de encuesta	Edad de la cohorte	incidencia
2008	9 años de edad	48
2009	10 años de edad	42
2010	11 años de edad	34

	Odds Ratio	Intervalo de confianza 95%		Riesgo relativo	Intervalo de confianza 95%		Interpretación de valores de RR
Tabaquismo pasivo	3,27	1,05	11,37	2,86	1,06	7,76	Riesgo fuerte
Antecedentes de Rinitis alérgica	2,45	1,2	4,989	2,14	1,16	3,94	Riesgo moderado
Antecedentes de sibilantes alguna vez	2,22	1,06	4,629	1,93	1,07	3,48	Riesgo moderado
Asma inducida por el esfuerzo	1,99	0,78	5,053	1,75	0,85	3,61	No significativo
Sibilantes o tos seca nocturna N18	1,41	0,62	3,212	1,33	0,68	2,63	No significativo
Perro en el hogar	1,44	0,63	3,324	1,37	0,66	2,84	No significativo
antecedentes familiares de alergia	1,27	0,58	2,78	1,22	0,66	2,27	No significativo
Gato en el hogar	1,14	0,49	2,665	1,12	0,55	2,28	No significativo
Sexo femenino	0,8	0,4	1,617	1,21	0,66	2,21	No significativo
Antecedentes o Eccema actual	0,71	0,28	1,809	0,75	0,33	1,69	No significativo

IV. Discusión

Una limitación importante de este estudio es que se asumen como casos de asma a quienes manifiesten (a través de sus padres) que han presentado sibilantes en los últimos doce meses o fueron diagnosticados como asmáticos. No se realizaron en la mayoría pruebas objetivas como las funcionales respiratorias que se sugieren como confirmatorias, ni lo que probablemente sea más valioso dada las características fluctuantes de los síntomas y signos en el asma, una historia clínica elaborada en profundidad por un médico especializado. Sin embargo se han validado cuestionarios y metodologías¹² como las empleadas para establecer diagnósticos de tipo epidemiológico poblacional con seguimiento de muestras numerosas no hospitalarias. Se ha propuesto designar como “Síntomas indicadores asma”

(SIA) las respuestas positivas a la presencia de sibilantes en los últimos doce meses, reservando la categoría “asma” para el diagnóstico clínico especializado. Los cuestionarios son herramientas ya utilizadas en varias investigaciones prospectivas para hallar la incidencia de asma, (Basagaña 2001, Rönmark 2001, Anderson 1992)¹³ y son hoy generalmente aceptadas como una alternativa válida para estos estudios.

IV.1. Prevalencia

Es de destacar que esta alta frecuencia (23%) confirma que se trata de una de las enfermedades crónicas de mayor prevalencia en estos grupos etáreos. En el estudio colaborativo nacional de 1995 los valores mostraron un 15% para todo el país con una dispersión importante, con extremos de 5,6% en Balcarce (BA) y 30% en Concordia (ER)¹⁴. Un estudio brasilero situado en un estado cercano a Entre Ríos¹⁵, informa una prevalencia del 27,9% para menores de 13 años. De la comparación de prevalencias entre 1995 y 2005, puede inferirse que en nuestra ciudad la prevalencia del asma en niños de 6 años se ha mantenido en valores similares luego de transcurridos los últimos 10 años, ya que la disminución no tiene significación estadística. En una revisión de 48 trabajos similares publicada en 2010¹⁶, los autores concluyen que no hay una confirmación estadística clara de la leve disminución que se está insinuando, hallazgo parecido al nuestro.

IV.2. Incidencia

Al no haber hallado publicaciones sobre la incidencia del asma infantil en Argentina (en el sentido epidemiológico estricto del concepto), para poder comparar los valores encontrados, se han recopilado y ordenado datos de otros países que surgen de diferentes publicaciones. Pero las diferencias metodológicas y de grupos etáreos estudiados en la mayoría de los casos dificultan la comparación. Como puede verse en la tabla 22, la **incidencia acumulada** es inferior a la hallada para un grupo etéreo bastante parecido en Castellón, España. La diferencia podría deberse en parte a que en dicho seguimiento el lapso estudiado fue de 8 años contra 5 del nuestro. También son superiores las incidencias acumuladas en la cohorte británica y la de Tasmania. Por el contrario se han publicado incidencias menores al 34 por mil en Noruega, México y Minnesota, USA. Para la **tasa de incidencia (28‰)**, el valor hallado también es intermedio. En Huelva¹⁷, España, fue de 41,7 ‰, y 15,69% si agregaban como método confirmatorio la prueba de metacolina. En Castellón¹⁸, España la tasa fue de 8,2‰. En este indicador, que incorpora la variable tiempo de exposición, la diferencia en los plazos de seguimiento afecta fuertemente el resultado porque multiplica al número de personas estudiadas y disminuye la tasa que en su denominador incluye al tiempo por las personas estudiadas. Estimamos posible que la incidencia en Concepción del Uruguay sea mayor que la nacional, valor que no hemos hallado publicado para relacionarlo con nuestro cálculo, dado que esta ciudad tiene una prevalencia de asma y SIA de 230 por mil en los niños de 6 años¹⁹, mayor que la media del país: 150 por mil²⁰, coincidiendo en esto con la ciudad próxima de Concordia que también realizó en 1993 una medición, resultando una prevalencia del 300 por mil²¹. Es posible que las características húmedas y cálidas de la Mesopotamia argentina influyan en una mayor exposición a ácaros y otros alérgenos que se benefician con este tipo de clima.

La incidencia del asma tiende a disminuir con la edad (Thomsen 2005, Pereira 2008), tendencia que también se insinúa en nuestro seguimiento ya que la incidencia acumulada anual va decreciendo en forma significativa en las mediciones de 2008, 2009 y 2010. Es probable que esta tendencia se explique al menos en parte por uno de los tres cursos evolutivos propuestos en el estudio Tucson en el que los “sibilantes no atópicos” con antecedentes de enfermedad respiratoria baja entre los 2 a 3 años, serían el 40% de los sibilantes a los 6 años y tienden a decrecer francamente hacia los 11 años.

Los factores de riesgo se midieron antes de la aparición de los síntomas en el cuestionario I registrado a los 6 años de edad, por lo que disminuirían los sesgos de información. En este trabajo

no se contemplaron otros riesgos de importancia como son las situaciones prenatales, diagnósticos precisos sobre posibles infecciones respiratorias bajas y condiciones del aire interior (salvo tabaquismo pasivo y mascotas).

El principal factor de riesgo es el tabaquismo pasivo que triplica la posibilidad de aparición de casos nuevos de asma. Sin embargo en el estudio de corte transversal no aparecen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de niños expuestos y no expuestos, en forma coincidente con lo hallado por el grupo de Peat, Salomé y Woolcock en Australia²² y en el estudio de Turquía para los casos con diagnóstico de asma, aunque aparecía como factor débil para los niños con antecedentes de sibilantes²³. El 8% de los casos lo percibe como desencadenante de episodios de asma, igual que lo publicado en el estudio de Orán, Argentina. En el estudio nacional de 1995 fue del 12%.

También se destaca la Rinitis probablemente alérgica, en forma coincidente con lo hallado en la cohorte de Castellón y lo mencionado de otras investigaciones (Dick N 2004, Dávila 2005, Callén 1995). El antecedente de sibilantes en algún momento previo a los últimos doce meses muestra una OR mayor a 2. Esto es concordante con lo que señalan otros autores (Basagaña 2001, Torén 2001) y lo hallado en el estudio de Huelva (Pereira 2008). El antecedente de hiperirritabilidad bronquial deducida por la ocurrencia en el pasado de crisis de asma o tos inducida por el esfuerzo o tos seca nocturna también se presenta como riesgo débil de convertirse en un nuevo caso de asma pero por tener un intervalo de confianza que incluye al valor nulo debe considerarse como no significativo el resultado.

Sexo: al igual que en el estudio colaborativo nacional de 1995 no hay diferencias significativas, pero se insinúa un efecto protector del sexo femenino. En otras publicaciones se ha planteado la hipótesis de que el mayor riesgo masculino hallado en los primeros años de vida se debe a que presentan vías aéreas más estrechas y con mayor tono neurovegetativo, diferencias que se atenúan hacia los 10 años, edad en la que las prevalencias entre ambos sexos son similares²⁴. Por lo tanto estimamos que a los 6 años se está expresando esta transición. En la cohorte la OR presenta un intervalo de confianza al 95% que incluye la unidad por lo que no se pueden sacar conclusiones significativas.

El antecedente familiar de alergia o asma es un débil factor de riesgo para presentar sibilantes en el último año, pero si se calcula teniendo en cuenta las 36 respuestas positivas a diagnóstico de asma, la OR lo marca como claro factor de riesgo. En el estudio de la cohorte, el antecedente familiar tampoco se mostró como un factor claro de riesgo (OR 1,25 con un IC 95% amplio con valor inferiores a 1 para el límite inferior), contraponiéndose a lo hallado por otros grupos²⁵. El estudio multicéntrico nacional²⁶ realizado en 1995, del que participó nuestro grupo con una parte de la muestra seleccionada en esta ciudad, para determinar la prevalencia y factores de riesgo en un grupo de 6 años halló valores superiores a 2 para el Riesgo relativo (RR). En Brasil, para menores de 13 años, informan una OR de 1,70, IC95% 1,12-2,58²⁷. En el estudio turco ya mencionado²⁸, la historia familiar de atopía se presenta con una OR de 1,34 (IC95% 1,23-1,46). Según una publicación sobre el tema²⁹. *“La evidencia de control genético no es tan convincente”* para el asma. Se debe diferenciar entre la herencia de alergia o atopía y la de asma y posiblemente ambas serían poligénicas. Los rasgos complejos de la genética del asma no conducen a una transmisión mendeliana clásica recesiva o dominante atribuible a un solo locus y además el mismo genotipo puede dar lugar a diversos fenotipos debido a la interacción con el ambiente y con otros genes (hipótesis epigenética³⁰). Algunas personas con antecedentes hereditarios pueden tener penetrancia incompleta del alelo predisponente y no manifestar el asma así como otros, sin antecedentes familiares (no portando el alelo correspondiente), pueden presentar el cuadro clínico, denominándose “fenocopias”³¹.

El nivel de IgE total tiende a disminuir entre los 8 y 11 años de edad, en forma más pronunciada en el grupo de controles sin antecedentes de síntomas indicadores de Asma (SIA). Los promedios muestran valores más elevados en los casos que en los controles en ambas mediciones, con valores intermedios para los controles con antecedentes de sibilantes. Los niveles muy altos de IgE solo se detectan en

algunos casos y controles que tienen antecedentes positivos de SIA. En los 3 casos nuevos detectados en el período 2007/10, la IgE total tenía un nivel medio en 2007, manteniéndose así en dos de ellos y descendiendo pronunciadamente hacia el nivel bajo el otro caso. 4 controles persistieron sin asma a pesar del nivel alto a los 8 años, que mantienen 3 de ellos. Estos hallazgos refuerzan la hipótesis multifactorial del asma en la que la alergia mediada por IgE es un factor de importancia, pero no necesariamente un valor alto de IgE total se manifiesta en un cuadro atópico y no todos los atópicos desencadenan cuadros asmáticos. El tamaño de la muestra lograda para IgE solo permite observar el comportamiento para elaborar hipótesis que deberían ser probadas con una muestra mayor.

Desencadenantes: Los cambios climáticos, sobre todo los vientos, generan frecuentemente movilización de alérgenos, sobre todo de aire exterior (pólenes, hongos, polvillos varios, etc...) aunque el frío y la baja humedad pueden actuar directamente en los casos de hiperreactividad bronquial. Las inversiones térmicas también juegan un papel coadyuvante para agravar situaciones de contaminación ambiental. También se han asociado la humedad elevada, las tormentas eléctricas, aunque todos estos factores no han sido estudiados sistemáticamente y en profundidad³². En nuestro estudio se atribuyeron este rol desencadenante de crisis en un 30% de los casos de asma, valor similar al hallado en otro trabajo argentino³³. El ejercicio, el llanto y la risa los hemos agrupado en la hiperventilación como desencadenante, aunque los dos últimos podrían también clasificarse como "emociones". La hiperventilación en individuos con umbral bajo de irritabilidad de vías aéreas es un conocido desencadenante de sibilancias y tos seca, que generalmente ceden luego de unos minutos de entrar en reposo respiratorio. El aire frío y seco actúa como coadyuvante³⁴. En el grupo de los irritantes, o factores contribuyentes, el de mayor importancia en la ciudad es el tabaquismo pasivo (8%). Las infecciones virales, sobre todo las respiratorias y en particular las bronquiolitis se han vinculado con la aparición de asma o con mayor frecuencia de episodios por aumento de la hiperirritabilidad bronquial. Los alérgenos, tanto de interior (ácaros, hongos y epitelios de mascotas) como de exterior (polen y hongos) son factores causales para quienes tienen genéticamente predeterminada la respuesta específica mediada por IgE, y actúan como desencadenantes cuando la densidad en el aire aumenta bruscamente³⁵.

Alérgenos domésticos de origen animal: No encontramos diferencias significativas entre los casos y los controles en cuanto a la presencia de **perros** en el hogar. La OR muestra un valor ligeramente menor a 1 por lo que en todo caso se insinúa un cierto efecto protector. Por lo tanto no sería un factor de riesgo. Sin embargo es común ver recomendaciones de excluir los perros de las casas de asmáticos. En realidad, debemos tener en cuenta que la alergia a epitelios de perro solo se manifestaría en quienes tengan una predisposición genética para la respuesta mediada por IgE específica contra alérgenos derivados de pelos y piel de perros y la exposición por la presencia de animales en la cercanía. Si bien la alergia es la principal causa de asma, solo un porcentaje relativamente pequeño son alérgicos al perro, y solo en estos casos se detectaría la exposición al perro como factor de riesgo. Este resultado es coherente con la fisiopatogenia conocida del asma por alergia a epitelios de perros. La exposición a **gatos** no se vincula con mayor riesgo de presentar sibilantes en el último año. En los casos que presentan un diagnóstico percibido por la familia de asma, probablemente mejor estudiados, se insinúa una OR levemente superior a 1 pero para estos casos cabe el mismo comentario de la alergia a perros. Una situación similar se plantea con la presencia de **cucarachas**. Un 30% de las casas estudiadas tenían una densidad media o alta de ácaros en el polvillo doméstico. Debe tenerse en cuenta que es muestra de piso y que los valores más altos suelen encontrarse en colchones y ropa de cama. La media es de 79 ácaros/g, comparativamente más alta que en otros estudios³⁶, que hallaron 12 ácaros/g. La técnica de cuantificación de ácaros por gramo de polvo es factible de ser realizada en Laboratorios de Calidad ambiental por los profesionales de la Salud ambiental egresados de la Facultad de Ciencias de la Salud UNER. El 24% de los casos diagnosticados de asma manifestaron la aparición de episodios

por exposición al polvo, que contiene como alérgenos principales a los antígenos de excrementos de ácaros. Estos son considerados desde hace años como los principales causantes específicos de asma a nivel mundial³⁷.

Polinosis

El 38% de los niños encuestados manifiesta episodios compatibles con polinosis (asma y/o rinitis) con picos de síntomas en el otoño, en invierno temprano y en primavera coincidiendo con las cuentas de polen atmosférico, sobre todo las gramíneas. En el pico primaveral la polinización de los fresnos podría ser responsable de parte del aumento de las rinitis.

Hongos: La predominancia del género *Cladosporium* tanto en ambientes internos como externos ha sido informada por otros investigadores. Sneller y Roby (1979), utilizando una técnica de muestreo similar a la nuestra, estudiaron la presencia de hongos ambientales en casas de 145 pacientes alérgicos. Estos autores encontraron un predominio de los hongos *Cladosporium* sp, *Mycelia sterilia*, *Penicillium* sp. y levaduras, como en nuestro estudio. Por su parte, Barnes y col. (2006), estudiando hongos ambientales en casas de pacientes pediátricos con alergia, aislaron con más frecuencia los géneros *Cladosporium* sp., *Penicillium*, *Aspergillus* sp, y en menor medida *Alternaria* sp. y *Stachybotrys* sp.; este último no fue encontrado en nuestro estudio. Es conocido el rol de alérgeno de las esporas de *Cladosporium* sp, *Alternaria* sp., *Penicillium* sp., *Aspergillus* sp., *Fusarium* sp. y levaduras, entre otros (Horner y col., 1995). Si se analiza la cantidad de hongos aislados/placa, en la ventana se halla el doble que en los otros ambientes. Esto indica que el ambiente exterior podría contaminar de esporas fúngicas de manera importante la habitación del niño y aumentar la carga de la misma (Burge y col, 2000; Berlongieri, 1999). El establecimiento de niveles típicos o normales de hongos ambientales de ambientes internos, como en una casa, es difícil y controvertido. Klanova (2000) estableció que la concentración de hongos en ambientes internos por encima de 2.000 UFC/m³ puede ser considerada como un factor de riesgo serio para la salud de los ocupantes. Con la utilización de métodos de muestreo no volumétricos, no se conoce un valor crítico para las casas. Esto sí está presente en plantas de incubación de huevos de gallinas, donde hay ciertos valores fijados en cuanto a la carga fúngica y bacteriana para clasificar una incubadora y nacedora desde pésima a excelente (Ernst, 1987). Hay que reconocer que estos últimos ambientes son mucho más cerrados que una casa y con menos posibilidad de intercambio de esporas fúngicas. Por ello, se sugiere que los valores críticos para el nivel de esporas fúngicas en ambientes internos deben ser interpretados con referencia a los niveles en el ambiente externo y el porcentaje del total del nivel de hongos del ambiente interno que correspondan a hongos problemáticos como *Aspergillus* o *Penicillium* (Portnoy y col., 2005).

V. Conclusiones

La prevalencia del Asma es elevada en Concepción del Uruguay: 23,26% en 2005, manteniendo ese nivel sin diferencias significativas desde 1995. Es de destacar que esta alta frecuencia confirma que se trata de una de las enfermedades crónicas de mayor prevalencia en la infancia. Entre los factores endógenos puede afirmarse que no hay diferencias significativas en la distribución entre sexos, mientras que los antecedentes personales de Rinitis alérgica y Eczema son claros factores de riesgo de asma.

Más de la mitad de los niños encuestados (56%) presentan antecedentes familiares de alergia o asma pero **ésto** no aparece como un claro factor de riesgo de asma en el estudio de corte transversal ni en la cohorte. El nivel de IgE sérica total tiende a disminuir entre los 8 y 11 años de edad, en forma más pronunciada en el grupo de controles sin antecedentes de sibilantes antes del último año pero no sigue un patrón claramente relacionado con la evolución clínica del asma. Los niveles muy altos de IgE solo se detectan en algunos casos y controles que tienen antecedentes positivos de SIA, grupos

que además muestran los valores promedio más elevados. Estos hallazgos refuerzan la hipótesis multifactorial del asma.

Los principales factores ambientales relevados mostraron que los padres perciben como principales disparadores de la crisis de asma a la hiperventilación (actividad física, risa, llanto), los cambios de clima y la exposición a irritantes, principalmente el humo de tabaco. No se encuentran diferencias significativas entre los casos y los controles en cuanto a la presencia de perros en el hogar, que es la mascota significativamente más frecuente en esta ciudad. Lo mismo ocurre con la exposición a gatos y la presencia detectada de cucarachas en el hogar. La cantidad de ácaros por gramo de polvo doméstico es elevada en Concepción del Uruguay. En las muestras de todas las casas se hallaron cepas de hongos anemófilos. Las más frecuentes fueron *Cladosporium* sp. (100 %), siguiéndole *Alternaria* sp., *Mycelia sterilia*, *Penicillium* sp. y levaduras. La costumbre popular de humectar los ambientes en caso de enfermedades respiratorias puede favorecer aún más el desarrollo de ácaros y hongos en los mismos y debería incorporarse a las propuestas de Educación para la Salud una recomendación al respecto.

Concepción del Uruguay presenta una flora alergógena variada con predominio de gramíneas, fresnos, *Eucaliptus* y ambrosías. El arbolado urbano se compone principalmente de especies que no son nativas, predominando claramente el fresno (*fraxinus*), con un tercio de los ejemplares plantados. Casi la mitad del total de árboles del área urbana son anemófilos y un 27% son de polinización mixta (sauces, ligustros y ligustrinas). La ciudad está rodeada por un área costera, hacia el este y el sur, donde la flora del periurbano conserva muchas especies nativas, mientras que hacia los otros bordes predominan las especies cultivadas, sobre todo Eucaliptus y gramíneas, con algunos sectores donde persisten los espinillos (acacias) y los talas. El 75% de los árboles plantados en la ciudad genera riesgo de producir enfermedades alérgicas. En el estudio aerobiológico (polen atmosférico), aplicando una clasificación de densidades según criterio alergológico en los períodos estudiados se halla una alta densidad solamente para *Fraxinus*, moderada para *Poaceae*, *Myrtaceae*, *Celtis*, *Cupresseae*. En otoño son moderados los niveles para *Artemisia*, *Asteraceae asteroideae*, *Ambrosia* y *Chenopodium*. Fueron captados los granos de polen de los 21 géneros de árboles más frecuentemente hallados en el arbolado urbano (> 500 ejemplares), que representan el 88% del total, incluyendo los clasificados como zoófilos. Comparando los datos fenológicos y aerobiológicos se halla una contribución local y regional de polen de gramíneas. El 38% de los niños con Rinitis alérgica y/o Asma manifestaron picos sintomatológicos compatibles con polinosis en otoño temprano y primavera, coincidiendo con los incrementos de la cuentas de polen atmosférico. Es recomendable generar una planificación del arbolado urbano que tienda a disminuir la presencia de especies alergógenas.

La incidencia (casos nuevos) del asma infantil en Concepción del Uruguay, medida tanto por la tasa de incidencia como por la incidencia acumulada, muestra valores elevados. Tiende a decrecer entre los 9 y los 11 años. Los factores de riesgo más importantes de la aparición del asma a partir de esa edad son el tabaquismo pasivo, la Rinitis alérgica, y los antecedentes de hiperirritabilidad bronquial y sibilantes alguna vez antes de los 5 años de edad. Como estrategia preventiva deberían aumentarse los cuidados ambientales y la prevención secundaria en los grupos de 6 años que presentan estos factores.

Notas y Referencias

- 1 Modificado de: Baena-Cagnani C. y Gené R. *Factores de riesgo*. Módulo 3 del Curso de actualización a distancia en Asma. Estrategia global para el manejo y la prevención del Asma. 1998-99. INTERASMA, GINA, Facultad de Ciencias médicas de la Universidad Nacional de Rosario. Argentina.
- 2 Díaz Vázquez Carlos A. *Historia Natural del Asma* www.respirar.org 2005
- 3 "Prevalence of Asthma in Argentine children. A multicenter study". *Revista: Allergy & Clinical Immunology*. May/June 1999, vol. 11 n° 3. (Órgano oficial de la Asociación Internacional de Alergología e Inmunología Clínica y de Interasma. Ed. Medical University of South Caroline, USA. ISSN 0838-1925. www.acii.net

- 4 Korsgaard J., Iversen M. *Epidemiology of house dust mite allergy*. Allergy, 1991,46. Suppl. 11, 14-18.
 - 5 Estimamos además que dado nuestro clima templado húmedo es posible que existan múltiples especies de ácaros tal como afirma el estudio chileno: Artigas Jorge y Casanueva María. "Ácaros del polvo de habitaciones en Chile". Gayana, Zoología, nº 42. Universidad de Concepción, Chile. 1983)
 - 6 Terra y col. *Mite allergen levels and acarologic analysis in house dust samples in Uberaba, Brazil*. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2004; Vol. 14(3): 232-237
 - 7 Marcó Leandro y col. *Observatorio epidemiológico de la desnutrición. Apuntes de una experiencia*. **Revista: "Ciencia, Docencia y Tecnología"** revista científica semestral (nº32, año XVII, mayo de 2006) de la Universidad Nacional de Entre Ríos. ISSN 0327-5566. **Cienc. docencia tecnol. (en línea):** http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_issuetoc&pid=1851-171620060001&lng=es&nrm=iso
 - 8 *Asher MI, de Keil U, de Anderson hora, de Beasley R, de la Grúa J, de Martinez F, de Mitchell EA, de Pearce N, de Sibbald B, de Stewart AW, de Strachan D, de Weiland SK, de Williams HC. Estudio internacional del asma y alergias en la niñez (ISAAC): análisis razonado y métodos. *Eur Respir J* 1995; 8: 483-91.
 - * Beasley R, Lai CKW, grúa J, de Pearce N. cuestionario video un acercamiento a la identificación del fenotipo asmático. *Alergia 1998 De Clin Exper*; 28(Suppl 1): 8-12.
 - * Sennhauser FH,CE de Braun-Fahrlander C, de Gassner M, de Grize L, del minder, Varonier HS, Vuille JC, Wuthrich B, Comparación de de respuestas a un cuestionario del síntoma del asma (preguntas de base de ISAAC) terminado por los adolescentes y sus padres.
 - * SCARPOL-Team. Estudio del suizo en alergia de la niñez y síntomas respiratorios con respecto a la contaminación atmosférica. *Pediatr Pulmonol* 1998; 25(3):159-66.
 - * de Vuille JC Braun-Fahrlander C, Wuthrich B, Gassner M, Grize L, Sennhauser FH, Varonier HS, Validación de un cuestionario del síntoma de la rinitis (preguntas de base de ISAAC) en una población de los niños de escuela suizos que visitan los servicios médicos de la escuela.
 - * Breborowicz A, Swiatly A, Alkiewicz J, Moczko J. Uso de un cuestionario video para el gravamen del predominio del asma en niños de escuela como parte del estudio epidemiológico de ISAAC. *Pneumonologia i Alergologia Polska* 1998; 66(7-8): 368-72.
- Chan HH, Pei A, Van Krevel C, Wong GW, validación de Lai CK. de la versión traducida china de las preguntas de base de ISAAC para el eczema atópico. *Alergia Clínica Y Experimental* 2001; 31(6):903-7.
- *Fuso L, de Rosa M, Corbo GM, Valente S, Forastiere F, Agabiti N, Pistelli R. Repeatability del cuestionario video de ISAAC y de su exactitud contra una diagnosis clínica del asma. *Medicina Respiratoria* 2000; 94(4): 397-403.
- *Gibson, henrio R, Shah S, Toneguzzi R, Francis L, Norzila MZ, Davies H. Validation del cuestionario video de ISAAC (AVQ3.0) en adolescentes de un fondo étnico mezclado. *Alergia 2000 De Clin Exp*; 30(8): 1181-7.
- *[Manual de la transferencia de la codificación y de datos de ISAAC](#) . Auckland/Münster. Agosto de 1993.
- *[Manual de ISAAC \(2da Edición\)](#) . Auckland/Münster. Diciembre de 1993.
- * [Manual De la Fase Tres de ISAAC](#) . Ellwood P, asher MI, Beasley R, Clayton A, Stewart AW a nombre del comité de dirección de ISAAC y del grupo de estudio de la fase tres de ISAAC. Auckland. Julio de 2000. ISBN 0-473-06910-5.
- *[Módulos De la Fase II de ISAAC](#) . Münster, Alemania. Mayo de 1988.
- *CF de Jenkins mA, de Clarke JR, de Carlin JB, de Robertson, Validación del cuestionario y la hiperreactividad bronquial contra el gravamen respiratorio del médico en la diagnosis del asma. *J Interno Epidemiol* 1996; 25(3): 609-1ñ.
- *Lai CKW, Chan JKW, Wong G, Ho A, Choy D, Lau J, Leung R. La comparación del cuestionario video de ISAAC (AVQ3.0) con el cuestionario escrito ISAAC para estimar asma se asoció a hiperreactividad bronquial. *Alergia 1997 De Clin Exp*; 27: 540-545.
- *AL de Ponsonby R. de Couper D, de Dwyer T, de Carmichael A, del Madera-Panadero , Hiperreactividad bronquial Ejercicio-inducido y respuestas parentales del cuestionario de ISAAC. *Eur Respir J* 1996; 9(7): 1356-62.
- *RA de Shaw, grúa J, Pearce N, *et al* . Comparación de un cuestionario video con el cuestionario escrito IUATLD que mide la prevalencia del asma. *Alergia 1992 De Clin Exp*; 22: 561-568.

- *Shaw R, Woodman K, Ayson M, Dibdin S, Winkelmann R, Beasley R, Pearce N. Midiendo el predominio de la hiperactividad bronquial en niños. *J Interno Epidemiol* 1995; 24(3): 597-602.
- * Naspitz CK Solé D, Vanna EN, Yamada E, Rizzo MCV, Estudio internacional de. del asma y alergias de la niñez en cuestionario escrito (ISAAC): Validación del componente del asma entre niños brasileños. *J Int Allergol Clin Immunol* 1998; 8(6): 376-382.
- *Stewart AW, asher MI, Clayton A, del PE de la grúa J, de D'Souza W, de Ellwood, de Ford RPK, de Mitchell EA, de Pattemore PK, de Pearce N. Efecto de la estación-de-respuesta a las preguntas de ISAAC sobre asma, rinitis y eczema en niños. *J Interno Epidemiol* 1997; 26: 126-36.
- * von Mutius E. del asma: ISAAC -- estudio internacional del asma y de las alergias en niñez. *Alergia Immunol De Pediatr* 1996 7(9 Suppl): 54-6.
- *Weiland SK, Kugler J, von Mutius E, et al . La lengua de los pacientes pediátricos del asma: descriptores verbales de síntomas en Alemania. *Monatsschr Kinderheilkd* 1993; 141: 878-882 (en alemán).
- *Yamada E, Vanna EN, Naspitz CK, Solé D. Estudio internacional del asma y de las alergias en la niñez (ISAAC): validación del cuestionario escrito (componente del eczema) y del predominio del eczema atópico entre niños brasileños. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2002; 12(1):34-41.
- 9 Cátedra de Botánica sistemática. Facultad de Ciencias agrarias de la Universidad Nacional del Litoral, clave de identificación de árboles y hierbas, 1996.
- 10 Muñoz Lopez F. Asma bronquial infantil. (monografías de la Cátedra de Pediatría de Barcelona). Ed. Espaxs. 1974. Barcelona.
- 11 Romero E. y otros. *Polen aéreo en la ciudad de Buenos Aires*. Archivos Argentinos de Alergia e Inmunología, 1992; 23 (4) 152-162
- 12 Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, y otros. *Internacional Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): Rationale and methods*. Eur Resp J 1995; 8:483-491
- 13 Arnedo A, Bellido JB, Pac MR, Artero A, Campos JB, Museros L, et al. 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;129:165-70.
- 14 *Prevalence of Asthma in Argentine children. A multicenter study*". **Revista: Allergy & Clinical Immunology**. May/June 1999, vol. 11 nº 3. (Organo oficial de la Asociación Internacional de Alergología e Inmunología Clínica y de Interasma. Ed. Medical University of South Caroline, USA. ISSN 0838-1925. www.acii.net
- 15 Prietsch SO y col. Fatores de risco para sibilância recorrente em menores de 13 anos no sul do Brasil. *Rev Panam Salud pública*. 2006;20(5):331-7
- 16 Anandan C, et al. "Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies". *Allergy* 2010;65:152-167.
- 17 Pereira Vega Antonio y col; Incidencia de asma en 2 etapas de la vida: niños y adultos jóvenes de la ciudad de Huelva *Arch Bronconeumol*. 2008;44:464-70.
- 18 Arnedo A, Bellido JB, Pac MR, Artero A, Campos JB, Museros L, et al. 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;129:165-70.
- 19 Marcó L y otros. *Evolución de la prevalencia del asma infantil*. **Revista: "Archivos de Alergia e Inmunología clínica"**, Vol 37, sup 2 año 2006, ISSN 1515-9825.
- 20 Salmún N y otros. *"Prevalence of Asthma in Argentine children. A multicenter study"*. **Revista: Allergy & Clinical Immunology**. May/June 1999, vol. 11 nº 3. (Organo oficial de la Asociación Internacional de Alergología e Inmunología Clínica y de Interasma. Ed. Medical University of South Caroline, USA. ISSN 0838-1925. www.acii.net
- 21 Salmún N y otros. *"Incidencia del Asma bronquial en la población escolar argentina. Estudio multicéntrico"*. **Revista Archivos Argentinos de Alergia e Inmunología**, vol. 25 nº 6 de 1994. Buenos Aires, Argentina. (En colaboración con Salmún N. y otros). ISSN 0326-419 X

- 22 Peat y col. Factors associated with bronchial hyperresponsiveness in Australian adults and children. *Eur Resp J* 1992;5:921-929.
- 23 Selma Metintas y col. Prevalence of asthma and other allergic diseases in primary schoolchildren of Eskisehir (Turkey). *ACI international* 2001. Vol 13 n° 6. 250-55.
- 24 Baena-Cagnani C. y Gené R. *Factores de riesgo*. Módulo 3 del Curso de actualización a distancia en Asma. Estrategia global para el manejo y la prevención del Asma. 1998-99. INTERASMA, GINA, Facultad de Ciencias médicas de la Universidad Nacional de Rosario. Argentina
- 25 Arnedo A, Bellido JB, Pac MR, Artero A, Campos JB, Museros L, et al. 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;129:165–70.
- 26 Prietsch SO y col. Fatores de risco para sibilância recorrente em menores de 13 anos no sul do Brasil. *Rev Panam Salud pública*. 2006;20(5):331-7
- 27 Prietsch SO y col. Fatores de risco para sibilância recorrente em menores de 13 anos no sul do Brasil. *Rev Panam Salud pública*. 2006;20(5):331-7
- 28 Selma Metintas y col. Prevalence of asthma and other allergic diseases in primary schoolchildren of Eskisehir (Turkey). *ACI international* 2001. Vol 13 n° 6. 250-55.
- 29 Salmún N y otros. "Prevalence of Asthma in Argentine children. A multicenter study". **Revista: Allergy & Clinical Immunology**. May/June 1999, vol. 11 n° 3. (Órgano oficial de la Asociación Internacional de Alergología e Inmunología Clínica y de Interasma. Ed. Medical University of South Caroline, USA. ISSN 0838-1925. www.acii.net
- 30 Iatreia - Epigenetics in asthma de CV Rivera - 2009 - Artículos relacionados **Epigenética en asma**. Epigenetics in **asthma**. Candelaria Vergara Rivera¹, Jorge Mario Sánchez Caraballo², Beatriz Martínez Alfaro³, Luis Caraballo Gracia⁴ ... www.scielo.unal.edu.co/scielo.php?pid=S0121...script.
- 31 Postma D y Bleeker E. *Genetics of Asthma*. Cap. 12 de "Asthma", ed por Barnes P., Grunstein A, Leff A y Woolcock A. Lippincott Raven Publishers, Philadelphia. USA. 1997.
- 32 Baena-Cagnani C. y Gené R. *Factores de riesgo*. Módulo 3 del Curso de actualización a distancia en Asma. Estrategia global para el manejo y la prevención del Asma. 1998-99. INTERASMA, GINA, Facultad de Ciencias médicas de la Universidad Nacional de Rosario. Argentina.
- 33 Tello M. y col. "Prevalencia y severidad del asma en la población infantil de la ciudad de Orán, Salta. Una adaptación local del estudio ISAAC en niños de 6-7 años". *Archivos de Alergia e Inmunología clínica*, 34;3: 75-80. 2003
- 34 Carlsen Kai-Håkon, *Diagnosis and treatment of Exercise-induced-asthma*. Cap. de Asthma: a link between Environment, Immunology and the Airways. Editors: Neffen H., Baena Cagnani C. y otros. Hogrefe & Huber publishers, 1999.
- Baena-Cagnani C. y Gené R. *Factores de riesgo*. Módulo 3 del Curso de actualización a distancia en Asma. Estrategia global para el manejo y la prevención del Asma. 1998-99. INTERASMA, GINA, Facultad de Ciencias médicas de la Universidad Nacional de Rosario. Argentina.
- 35 Baena-Cagnani C. y Gené R. *Factores de riesgo*. Módulo 3 del Curso de actualización a distancia en Asma. Estrategia global para el manejo y la prevención del Asma. 1998-99. INTERASMA, GINA, Facultad de Ciencias médicas de la Universidad Nacional de Rosario. Argentina.
- 36 Spieksma F. *The house dust mite Dermatophagoides pt (Troussart 1897) producer of the house dust allergen*. Thesis, Leiden 1967. (citado en Korsgaard J., Iversen M. *Epidemiology of house dust mite allergy*. *Allergy*, 1991,46. Suppl. 11, 14-18.
- 37 Platts-Mills TA et al. Dust mite allergens and asthma: report of a second international workshop. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89:1046-1060.