

## Mortalidad por asma

**Dra. María Paula Piedras Madrazo,\* Dr. José Huerta López\*\***

### RESUMEN

Actualmente, el asma es uno de los padecimientos crónicos con mayor prevalencia en el mundo y se estima que lo padecen alrededor de 300 millones de personas. En años recientes ha aumentado su incidencia en niños y en adultos en las últimas décadas, a la par de la de rinitis alérgica y el eczema. El impacto en el número de años de vida perdidos por incapacidad asciende a 15 millones de días por año, el equivalente al 1% de los años de vida perdidos por incapacidad en todo el mundo. En el 2004, la Iniciativa Global contra el Asma (GINA), reportó una mortalidad máxima a nivel mundial de 2 personas por cada 100,000 muertes de los 5 a los 34 años. En México, la mortalidad estimada es de 0.5 casos por cada 100,000 muertes de los 5 a los 34 años (mortalidad general), y de 14.5 fallecimientos al año por cada 100,000 casos de asma. Esto nos sitúa en el octavo lugar en mortalidad a nivel mundial, donde China tiene el primer lugar con 36.7 muertes por cada 100,000 casos de asma. ISAAC realizó un estudio con base en un cuestionario para detectar la prevalencia de síntomas asociados al asma durante 12 meses y México se encontró en el lugar 46 de 56 países participantes en el estudio. Los estados del país con mayor incidencia hasta el año 2003 fueron Yucatán, Quintana Roo, Tabasco y Tamaulipas. Los grupos etarios más afectados fueron los menores de 4 años y los mayores de 65 años. En el Instituto Nacional de Pediatría se ha registrado un total de 968 casos de asma de 1992 a 2009 y dos defunciones.

**Palabras clave:** Asma en niños, mortalidad por asma, morbilidad del asma, prevención del asma en niños, factores de riesgo para ataque de asma fatal.

### ABSTRACT

*Asthma is one of the most prevalent diseases in the world and there is an estimation that 300 million people live with it. In recent years, the incidence in children and adults has increased along with allergic rhinitis and eczema. The impact in the years of life lost because of incapacity is 15 million days per year, the equivalent of 1% of all the years lost for incapacity in all the world. In the year 2004, GINA (Global Initiative for Asthma), reported the greatest death incidence of 2 per 100,000 deaths in the world in the group from 5 to 34 years. In Mexico, the death rate was estimated in 0.5 cases per 100,000 deaths in the group from 5 to 34 years (general mortality), and 14.5 deaths per 100,000 cases of asthma. These data place us in the 8<sup>th</sup> country with asthma death, while China occupies the first place with 36.7 deaths per 100,000 cases. ISAAC made a study to identify the prevalence of asthma symptoms, and Mexico was de 46<sup>th</sup> country out of 56 participants in the study. The most affected groups were the younger children and the elderly. In the Instituto Nacional de Pediatría we found a total of 968 cases of asthma from 1992 to 2009, and 2 asthma deaths.*

**Key words:** *Asthma in children, asthma mortality, asthma morbidity, asthma prevention in children, risk factors for a fatal asthma attack.*

\* Ex-Residente de Pediatría del INP.

\*\* Profesor titular de Alergia e Inmunología Clínica del INP. Jefe del Servicio de Alergia, INP.

## HISTORIA DEL ASMA

El asma ha estado presente en la historia del hombre desde tiempos remotos. Los primeros indicios de la enfermedad, se encuentran plasmados en el papiro de Ebers en Egipto, donde se halló la descripción jeroglífica sobre un remedio antiguo, basado en una mezcla de hierbas, las cuales se inhalaban para producir un alivio de los síntomas.

En China, hasta hace algunos años, se utilizaba la efedra como sustancia activa que favorece la broncodilatación mediante su efecto beta-agonista y el alivio de los síntomas.

El término asma proviene del verbo griego *aazein*, que significa jadeo. En la Ilíada de Homero, aparece por primera vez este término. El *Corpus hippocraticum*, es el primer texto donde se hace referencia al asma como una enfermedad y no como un síntoma. Ésta afectaba con mayor frecuencia a pescadores, sastres y herreros.

Galen, en el año 130-200 a.C., describió el asma como una obstrucción bronquial cuyo remedio era tomar sangre de búho con vino tinto.

Hacia 1135 y 1204 d.C., Maimónides, quien fuera médico rabino y filósofo, vivió en Andalucía, Marruecos y Egipto y ahí practicó la medicina en diversas cortes de sultanes. Dentro de sus textos, escribió un tratado sobre esta enfermedad que aquejaba a uno de sus pacientes, quien además era príncipe. En este texto, Maimónides reveló que los síntomas iniciaban por la mañana con el clima frío, en especial en los meses de lluvia, y durante los meses cálidos los síntomas disminuían. Él sugería evitar el uso de medicamentos fuertes, tomar abundantes líquidos, obtener suficientes horas de sueño, moderar la actividad sexual y tomar sopa de pollo.

Jean Baptiste Van Helmont, un fisiólogo, químico y médico originario de Bélgica que vivió del año 1579-1644 d.C., y aseguraba que el asma provenía de alteraciones bronquiales.

En 1633-1714 d.C., Bernardino Ramazzini, padre de la Medicina del Deporte, observó una relación entre los síntomas del asma, la exposición al polvo de origen orgánico y la actividad física.

En el siglo XIX, hubo una revolución en el concepto del asma como enfermedad, gracias a las brillantes observaciones de Henry Hyde Salter (1823-1871), un médico inglés que escribió el libro: «On Asthma, its Pathology and Treatment», publicado por primera vez en 1860. A lo largo de sus extensas investigaciones realizadas en él mismo, y en sus pacientes logró diferenciar la naturaleza de varios estímulos precipitantes, los que consideró como «extrínsecos»: realizar ejercicio, la exposición al aire frío, la risa, la tos, los estornudos, irritantes químicos o mecánicos, así como las emanaciones animales o vegetales. Salter, creía que el asma era causada por mecanismos neurales y vasculares, y cita en su libro:

«La inflamación o congestión de la superficie mucosa parece ser el estímulo que, a través de los nervios en los bronquios, llevan a la contracción de la capa muscular».

Hasta los inicios del siglo XX, el asma fue considerada como una enfermedad psicosomática, lo que llevó a un retraso importante en la investigación de otros agentes y sus mecanismos fisiopatológicos. Durante los años de 1930 y 1950, el asma fue conocida como una de las siete enfermedades capitales. Los médicos la describían como un síntoma psiquiátrico, en ocasiones asociado a la represión del llanto por la madre.

Fue hasta 1960 cuando el asma fue reconocida como una entidad multifactorial, con alta morbilidad y al fin cobró importancia como tema de salud mundial.<sup>6,3</sup>

Actualmente, el asma es uno de los padecimientos crónicos con mayor prevalencia en el mundo y se estima que la padecen alrededor de 300 millones de personas. La falta de estandarización en su definición y la metodología empleada en los estudios hacen difícil la comparación de los datos estadísticos. Sólo los esfuerzos recientes de talla internacional han sido exitosos para lograr el uso de cuestionarios estandarizados, con la posibilidad de comparar la prevalencia del asma en los distintos países.<sup>7,8</sup>

En años recientes ha aumentado su incidencia en niños y en adultos en las últimas décadas a la par de la de rinitis alérgica y el excreta. El impacto en el número de años de vida perdidos por incapacidad asciende a 15 millones de días por año, el equivalente al 1% de los años de vida perdidos por incapacidad en todo el mundo. Esta cifra es similar a enfermedades como la diabetes, cirrosis y la esquizofrenia.<sup>1</sup>

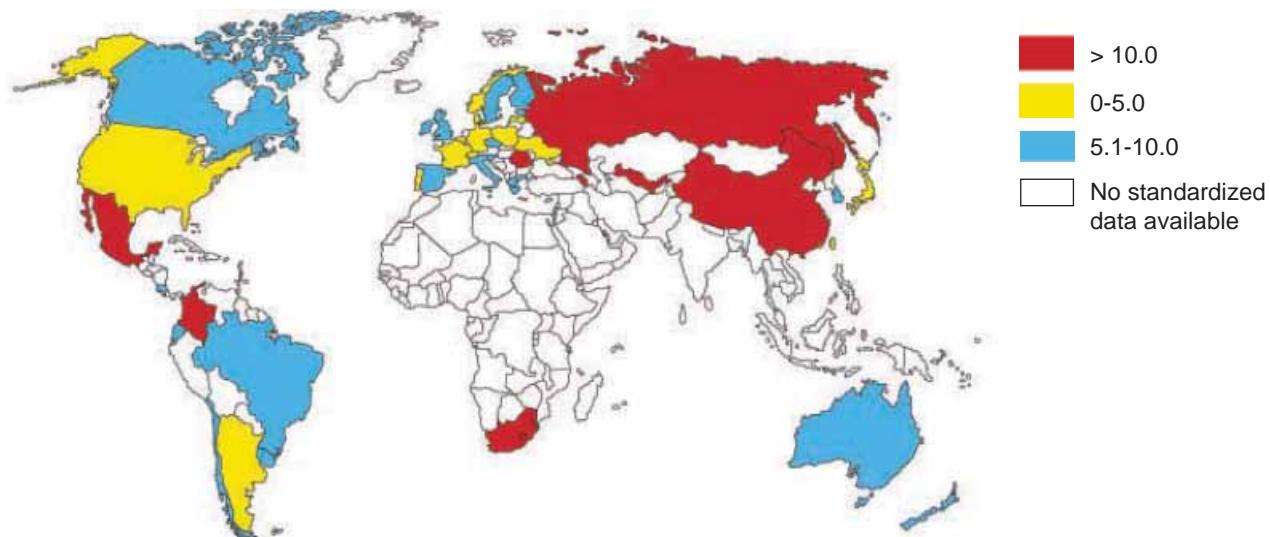
En el 2004, la Iniciativa Global contra el Asma (GINA), reportó una mortalidad máxima a nivel mundial de 2 personas por cada 100,000 muertes de los 5 a los 34 años. En México, la mortalidad estimada es de 0.5 casos por cada 100,000 muertes de los 5 a los 34 años (mortalidad general), y de 14.5 fallecimientos al año por cada 100,000 casos de asma. Esto nos sitúa en el octavo lugar en mortalidad a nivel mundial, donde China tiene el primer lugar con 36.7 muertes por cada 100,000 casos de asma.<sup>1</sup> A continuación se muestran estos datos en una gráfica de mortalidad general y en un mapa con la mortalidad por 100,000 casos de asma.

En el estudio realizado por ISAAC en 1990<sup>8</sup> (Figuras 1 y 2) se recopilaron datos sobre 450,000 niños en los 56 países participantes. Se encontró una diferencia de 20 veces en la prevalencia del asma y de 60 veces en las patologías alérgicas. ISAAC realizó un estudio con base en un cuestionario para detectar la prevalencia de síntomas asociados al asma durante 12 meses. En este estudio, Inglaterra, Nueva Zelanda y Australia tuvieron la prevalencia de asma más alta en comparación con otros países en vías de desarrollo como Indonesia,

Albania y Rumania que figuraron como los países con menor prevalencia de síntomas relacionados al asma. México se encontró en el lugar 46 de 56 países participantes en el estudio.<sup>8</sup>

En el año de 1994, se publicó un estudio realizado en nuestro país con datos obtenidos del INEGI, donde el objetivo fue determinar la prevalencia y tendencia en la mortalidad por asma del año 1960 a 1987. En este

El color de cada país indica los casos de asma fatal por 100,000 habitantes.



China	36.7	Germany	5.1
Russia	28.6	Spain	4.9
Uzbekistan	27.2	South Korea	4.9
Albania	20.8	Czech Republic	4.8
South Africa	18.5	Israel	4.7
Singapore	16.1	New Zealand	4.6
Romania	14.7	Costa Rica	3.9
Mexico	14.5	Australia	3.8
Malta	11.6	Republic of Ireland	3.6
Colombia	10.1	Italy	3.6
Delmark	9.3	Chile	3.5
Ukraine	8.7	England	3.2
Japan	8.7	Scotland	3.0
FYR Macedonia	8.2	Estonia	3.0
Belgian	7.7	Wales	2.9
Latvia	7.1	Austria	2.6
Norway	7.0	Ecuador	2.3
Switzerland	7.0	Greece	2.1
Portugal	6.9	Uruguay	2.1
Poland	6.6	Sweden	2.0
France	6.5	Brazil	1.8
Thailand	6.2	Canada	1.6
Argentina	5.8	Finland	1.6
Hong Kong	5.6	Cape Verde	0.0
United States of America	5.2		

\* See action on methodological issues.

Tomado de: Masoli M et al. The global burden of asthma: executive summary of the GINA. *Allergy* 2004; 59: 469-478.

**Figura 1.** Mapa mundial de la mortalidad por asma (muertes por asma por 100,000 habitantes de 5 a 34 años de edad).

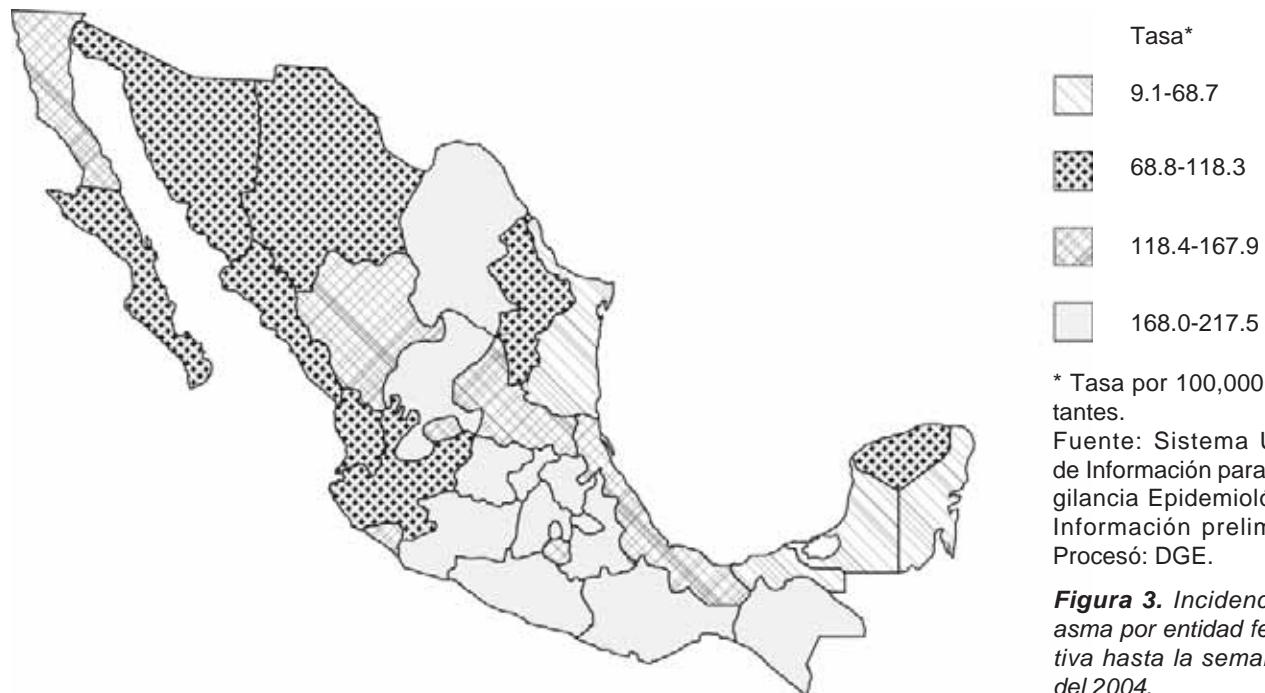
periodo, la tasa de la mortalidad por asma disminuyó de 140 a 20 por cada 100,000 habitantes en ambos sexos, con un aumento equivalente en las consultas médicas de 10 a 140 por 100,000 usuarios de los servicios de salud. En 1963 la tasa de mortalidad en las mujeres fue de 30 por 100,000 y en 1984 de 6 por 100,000. Para los mismos años, la tasa en hombres fue de 35 por 100,000 y disminuyó a 10 por 100,000 en 1984. Los grupos más afectados fueron los extremos de la edad: los menores de 4 años y los mayores de 50. En 1980, el grupo etario con la tasa de mortalidad más alta por asma fueron los menores de un año y los mayores de 45 años. En 1987 los menores de 4 años y los mayores de 35 años se convirtieron en los grupos más afectados.<sup>2</sup> Existe otro estudio sobre la tendencia del asma en México, el cual fue realizado con datos obtenidos del Instituto Mexicano del Seguro Social del año 1991 al 2001. En éste, se ve un aumento progresivo de los servicios otorgados a pacientes con asma del año 1991 a 1997 ( $r = 0.96$  a 1;  $p < 0.001$ ). De 1997 en adelante hubo una disminución en los servicios otorgados con un descenso importante hasta el año 2001, cuando se alcanzaron los niveles previos de atención observados en 1991.<sup>3</sup>

En el 2004, el Boletín del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, reportó que la morbilidad por asma en el año 1996 fue de 239.7/100,000 y de 298.1/100,000 en el año 2003, con un aumento en la incidencia del 19.6%. La proyección realizada para el año 2007 fue de 308.2 casos por 100,000 habitantes. Los estados con mayor incidencia hasta el año 2003 fueron Yucatán, Quintana Roo, Tabasco y Tamaulipas.<sup>4,5</sup> Del año 1998 al año 2003, el asma ocupó el lugar número 20 (*Figuras 3 y 4*) en morbilidad a nivel nacional. En el 2003, las tasas de morbilidad fueron de 602.36 en menores de 1 año, 674.36 para el grupo de 1 a 4 años y de 369.58 para mayores de 65 años ( $\times 100,000$  habitantes). Los grupos de edad más afectados fueron los menores de 4 años y los mayores de 65 años.<sup>4,5</sup>

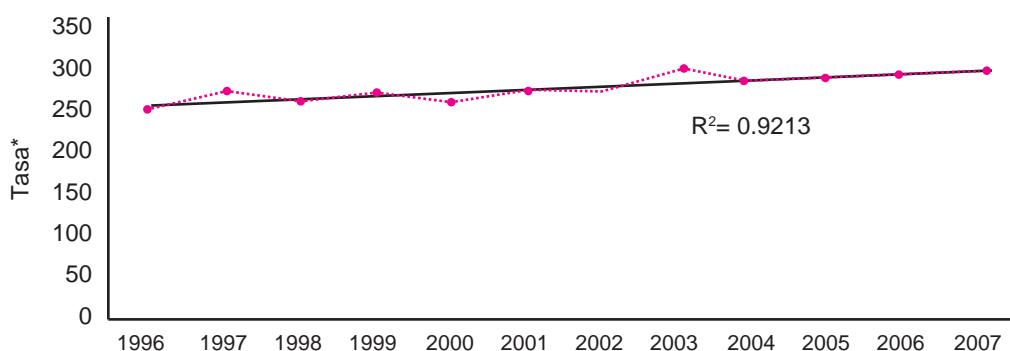
En lo referente a mortalidad por asma, del año 1960 a 1987, la tasa de mortalidad por asma en el país disminuyó de 140 a 20 por 100,000 habitantes, siendo los menores de 5 años los que ocuparon el grupo etario más afectado. De 1998 al 2002, la información obtenida del INEGI mostró una tasa de mortalidad de 2.4/100,000 habitantes y para el 2002 hubo una reducción de 2/100,000 (datos obtenidos del Sistema Epidemiológico de Defunciones SEED). En el 2003, la tasa fue de 1.8/100,000 y los grupos más afectados fueron los menores de un año con una tasa de 2.9 y los mayores de 65 con una tasa de 22.6 por 100,000 habitantes. Los factores asociados a la mortalidad que se observaron (*Figura 5*) con mayor frecuencia fueron el tabaquismo, uso excesivo de broncodilatadores y la vida en ciudades cada vez más industrializadas. Dentro de las causas probables de la disminución en la mortalidad por asma, se encuentra la



**Figura 2.** Muertes por 100,000 casos de asma de 5 a 34 años. Tomado de: Massoli M, et al. «The global burden of asthma: executive summary of the GINA.» Allergy, 2004 No. 59: 469-478.



**Figura 3.** Incidencia de asma por entidad federativa hasta la semana 19 del 2004.



\* Tasa por 100,000 habitantes.

Fuente: Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica. Información preliminar. Procesó: DGE.

**Figura 4.** Incidencia por asma México 1996-2003 con proyección al 2007.

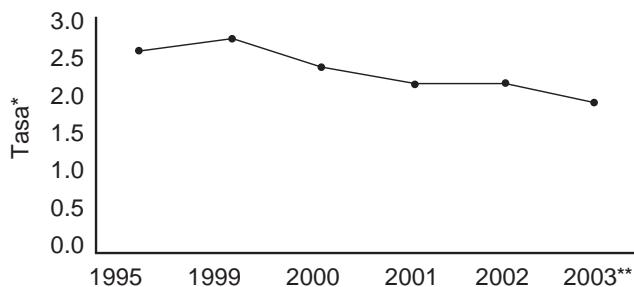
detección y el tratamiento oportuno a través de los sistemas de salud nacionales con mayor cobertura y, por otro lado, la subestimación del diagnóstico en los certificados de defunción, el cual sigue siendo un problema que se observa con frecuencia.<sup>4,5</sup> En el Instituto Nacional de Pediatría se han registrado un total de 968 casos de asma de 1992 al 2009 y dos defunciones.

#### MORTALIDAD POR ASMA EN OTROS PAÍSES

En la ciudad de Tokio, se realizó un estudio sobre la mortalidad del asma en niños del año 1965-1987, con un total de 29 fallecimientos. De estos casos, la edad promedio de muerte fue 12.4 años. De estos 29 casos, diez se presentaron en el año posterior al cese del tratamiento con esteroides. Los ataques severos fueron

más comunes en la etapa de reducción en el uso de esteroides. Dentro de las causas finales de muerte se encontraron la asfixia en 23 casos, broncoaspiración, síndrome de supresión de esteroides, un caso con hemorragia subendocardiaca y dos casos por neumotórax.<sup>6</sup> En la población danesa, la prevalencia del asma ha ido en aumento, en especial en áreas urbanas. En un estudio se revisaron 108 casos de asma en niños y adolescentes de 1-4, 5-14 y 15-19 años y se observó una mayor mortalidad en los mayores de 14 años, durante la época de verano, en pacientes con historia de atopía severa (intradermorreacción positiva para 4 o más alergenos), que no contaban con antecedente de asma severa.<sup>7</sup>

La mayor parte de los adolescentes tuvieron una sintomatología diaria leve (*Cuadro I*), y se cree que los



\* Tasa por 100,000 habitantes

\*\* Información preliminar Sistema Epidemiológico estadístico de defunciones.

Fuente: Sistema Epidemiológico y Estadístico de las Defunciones. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. Procesó: DGE.

**Figura 5.** Mortalidad por asma en México 1998-2003.\*\*

ataques de asma fueron secundarios a cambios meteorológicos y a una mayor contaminación ambiental. El deterioro gradual, la duración de los ataques en promedio de 3 horas y la atención tardía apoyan la idea de que la mayor parte de los ataques se pudieron haber preventido.

Por otro lado, en los Estados Unidos la tasa de mortalidad por asma ha ido en disminución con un máximo de 4.5 por cada 100,000 entre 1951 y 1952, con una disminución a 2.8 por 100,000 en 1959 y 0.8 en 1977 y 1978. En 1989 la tasa fue de 2.0 por 100,000. La última cifra es de 2.0 en 1997, la cual es similar a la observada en México.<sup>8</sup>

#### MORTALIDAD DE ASMA Y RAZA

En EUA, la población afroamericana es la más afectada por la mortalidad secundaria a crisis asmática. Un estudio muestra que la mortalidad por asma en este grupo no sólo se explica por la falta de acceso a los servicios médicos, como se pensaba. Además, se ha encontrado

que la raza afroamericana tiene una respuesta aumentada a la metacolina y un nivel sérico de IgE mayor en comparación con niños de ascendencia europea.<sup>9</sup>

#### FACTORES PSICOLÓGICOS EN LA MORTALIDAD POR ASMA

En un estudio publicado en el 2002 por Sturdy et al., se definieron los factores de riesgo generales para la mortalidad por asma, los cuales son: la severidad del cuadro, el acceso a la atención médica, la adherencia al tratamiento y los factores psicosociales relacionados. Dentro de los factores psicosociales que más afectan el riesgo de muerte por asma son psicosis, abuso de drogas o alcohol, problemas financieros y problemas de aprendizaje. Los factores que se consideraron como protectores fueron el uso de medicamentos antidepresivos y trastornos de ansiedad.<sup>10</sup> En el año 2007 se publicó una revisión sistemática sobre los riesgos psicológicos asociados al asma fatal y casi fatal donde no se pudo medir de manera cualitativa el riesgo de mortalidad por asma debido a la diversidad de estudios. También se propone que para futuros estudios se deberá utilizar un test psicométrico y que las entrevistas realizadas a los pacientes deberán ser lo más cercanas al evento asmático. Además, se deberá utilizar una definición bien establecida de un caso de asma casi fatal y los estudios deben excluir a pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.<sup>11</sup>

#### MORTALIDAD POR ASMA Y USO DE MEDICAMENTOS (FIGURAS 6 Y 7)

Un estudio realizado por Pierre et al., muestra que las personas que utilizaban uno o más inhaladores de beclometasona por mes, al año tuvieron menor riesgo de mortalidad por asma (OR 0.1, IC 95%; 0.02-0.6).<sup>12</sup>

Existe una revisión sistemática en la cual se evaluaron los factores de riesgo para la mortalidad por asma y se observó que el uso de beta-agonistas mediante

**Cuadro I.** Factores de riesgo mayores contribuyentes a la muerte por asma en niños y adolescentes de 1-19 años.

Factores de riesgo mayores	1-4 años	5-14 años	15-19 años
Hospitalización por asma en los 6 meses previos a la muerte	71%	35%	28%
Episodios de riesgo para la vida previos	14 (13%)	36 (29%)	28 (15%)
Deterioro en el último mes	63%	45 (31%)	59 (40%)
Uso de esteroides sistémicos en el último mes	8 (11%)	7 (11%)	7 (14%)
Falta de apego al tratamiento	4%	33 (24%)	41 (19%)
Duración de la última crisis asmática	8%	50%	48%
Retraso en la búsqueda de atención	86%	80%	78%

Tomado de: Merete Jorgensen, I. et al. Asthma Mortality in the Danish Child Population: Risk Factors and causes of asthma death. *Pediatric Pulmonology*, 2003;36:142-147.

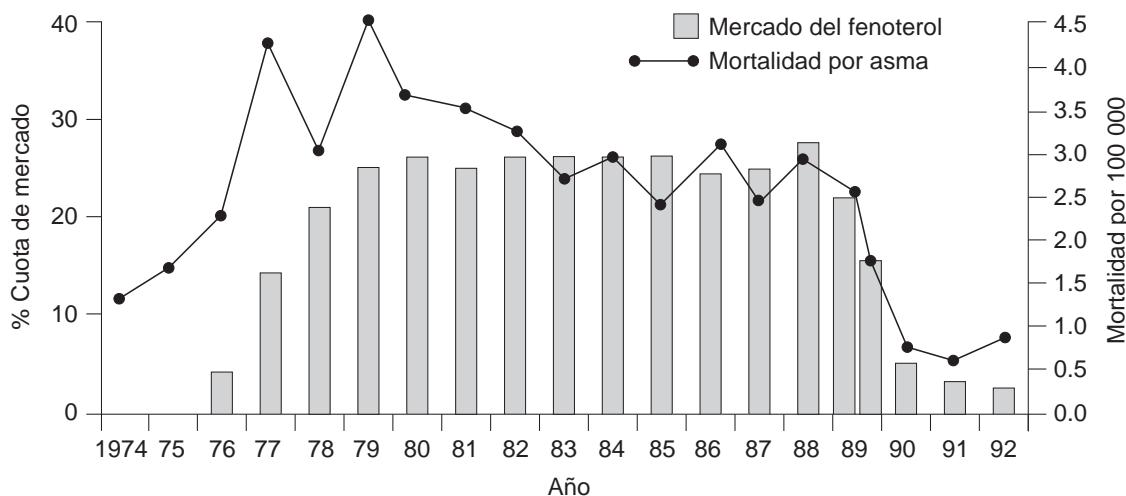


Figura 6. Tiempo de venta del fenoterol y mortalidad por asma en personas de 5 a 34 años.

Los datos del año 1989 se dividen en dos períodos de 6 meses debido a los avisos de salud emitidos por el departamento de salud de EUA.

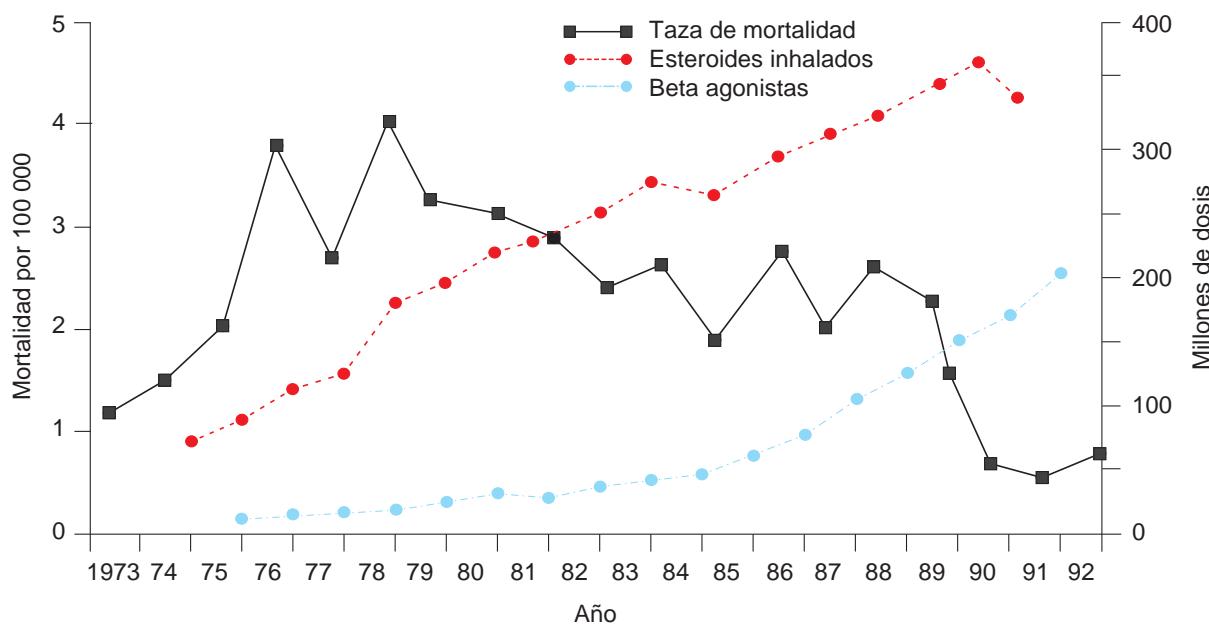


Figura 7. Venta total de beta-agonistas inhalados, esteroides inhalados (equivalentes de 100 microgramos) y mortalidad por asma en personas de 5 a 34 años.

Tomado de: Spitzer WO, Suissa S, Ernst P et al. The use of beta-agonists and the risk of death and near death from asthma. *The New England Journal of Medicine* 1992; 326(8): 501-6.

inhalador se asoció a mayor mortalidad por asma o a crisis casi fatal ( $OR = 1.67$ , 95% CI 0.99 a 2.84,  $P = 0.057$ ). El uso de beta-agonistas nebulizados tuvo la siguiente asociación: ( $OR = 2.45$ , 95% CI 1.52 a 3.93,  $P = 0.0002$ ). Con el uso de beta-agonistas orales se observó

una tendencia hacia el aumento de casos de asma casi fatal ( $OR = 1.2$ , 95% CI 0.93 a 1.55,  $P = 0.160$ ).<sup>13</sup>

En el mismo meta-análisis, el uso de corticosteroides inhalados mostró una tendencia hacia el aumento de riesgo de muerte por asma ( $OR 2.3$ , 95% CI 0.83 a

2.05, P = 0.25). Los esteroides por vía oral se asociaron a mayor riesgo de muerte (OR = 2.30, 95% CI 1.14 a 4.66 P = 0.02).<sup>13</sup>

Existe otro estudio realizado por Suissa et al., donde se observó con mayor detalle el uso de esteroides y su asociación con la mortalidad por asma, en el cual se incluyeron 2,747 pacientes (66 casos y 2,681 controles) de 5 a 44 años de edad. Se encontró que el uso de más de tres inhaladores de esteroides utilizados durante los tres meses previos ofreció una protección contra la muerte inducida por asma (OR 0.13, 95%, CI 0.02 a 0.97) y que la suspensión de la medicación tres meses previos al evento, aumentó en el riesgo de asma fatal (OR 4.6, 95%, CI 1.1 a 19.1).<sup>14</sup> Este estudio muestra que los esteroides tienen un efecto protector al utilizarse en esquemas prolongados, pero la suspensión de su uso tiene el efecto contrario.

#### MORTALIDAD POR ASMA Y ALTERACIONES MOLECULARES

Existen investigaciones en las que se observan los cambios en la expresión de linfocitos T CD8 en pacientes con asma finados por otras causas y en pacientes con asma que fallecieron a causa de una crisis asmática. Se tomaron muestras *post mortem* de tejido peri-bronquial, en las cuales se encontraron una población mayor de linfocitos T CD8, con mayor expresión de CD25 en el grupo de pacientes con muerte secundaria a una crisis asmática, en comparación con los asmáticos finados por otra causa. En los pacientes que fallecieron por asma se aisló rinovirus y virus sincicial respiratorio y se postula que la población aberrante de linfocitos T CD8 podría asociarse a una respuesta exagerada a la infección viral.<sup>15</sup>

#### MIGRACIÓN POBLACIONAL Y ASMA

Los estudios sobre la migración de poblaciones y pacientes son útiles para la comparación las distintas características genéticas y los factores ambientales que se sobreponen en las enfermedades multifactoriales. Sin embargo, las interacciones entre estos dos factores son complejas y resulta difícil predecir los efectos que la migración puede tener sobre una enfermedad. En niños turcos que cambiaron su residencia a Alemania, la prevalencia de la atopia y su gravedad variaba según el grado de adaptación al medio de vida occidental.<sup>16</sup>

Estudios sobre la adopción de niños en Suecia antes de la edad de dos años, muestran una mayor prevalencia del asma y la rinitis alérgica en comparación a los niños que fueron adoptados entre los 2 y los 6 años de edad.<sup>17</sup>

#### URBANIZACIÓN Y ASMA

En países en vías de desarrollo, se ha reportado con anterioridad una menor prevalencia de asma en compara-

ción con zonas altamente industrializadas. A finales de 1980 y principios de 1990, se realizó un estudio en África, tanto en zonas rurales como urbanas. En las zonas rurales no se encontró hiperreactividad bronquial. En cambio, la prevalencia en zonas urbanas de Sudáfrica y Zimbabue, la hiperreactividad bronquial alcanzó el 3.2 y 5.9% respectivamente.<sup>18,19</sup> Las diferencias en la prevalencia del asma en Inglaterra son menos marcadas entre las zonas rurales y urbanas, pero se ha visto que los síntomas en las zonas rurales son menos graves.<sup>20</sup> Los datos de otro estudio realizado en Suecia, indican una mayor prevalencia de sensibilización por aeroalergenos en niños de zonas urbanas comparado con zonas rurales.<sup>21</sup>

#### TENDENCIA EN LOS CASOS DE ASMA

Hay numerosos estudios sobre la tendencia del asma a lo largo del tiempo. En Australia se hizo un estudio en donde los pacientes fueron expuestos a un reto con histamina, intradermorreacción y cuestionarios sobre la sintomatología. Se demostró una duplicación en la prevalencia de los síntomas causados por el asma, entre los años de 1982 y 1992. En este estudio el aumento de la hiperreactividad bronquial fue observado principalmente en niños con atopia.<sup>22</sup>

Estudios realizados en Escocia indican un aumento (auto-observado) en síntomas relacionados al asma y en el asma del año 1960 a 1990.<sup>23,24</sup> La prevalencia de las sibilancias secundarias a una infección viral y a las sibilancias en general aumentaron de manera importante en la década de los 90.<sup>25</sup>

#### TENDENCIA MUNDIAL EN LA MORTALIDAD POR ASMA

El asma sigue siendo una causa rara pero trágica de mortalidad y los fallecimientos se han mantenido en rangos bajos desde la segunda mitad del siglo 20 en los países en desarrollo. Se han descrito dos epidemias de mortalidad por asma en niños y adultos jóvenes. La primera en los años 60 y la segunda en los años 70. Ambas epidemias se asociaron al sobreuso del fenoterol, y cuando éste se retiró del mercado, la mortalidad por asma disminuyó.<sup>26</sup> Estas muertes se debieron fundamentalmente a sus efectos adicionales sobre los receptores  $\beta_1$  que conducen a efectos adversos cardiovasculares, en particular arritmia e hipoxia cardiaca. El fenoterol se asoció a mayor riesgo de muerte, debido a que por lo regular se utilizaban dosis excesivamente grandes para los ataques de asma severos en ausencia de asistencia médica. Se conocen casos de pacientes que habían utilizado hasta unas 80 inhalaciones antes de buscar atención médica.<sup>27</sup>

La tendencia de la mortalidad varía de manera importante en distintos países. Un aumento en la mortalidad

dad por asma se dio a mediados de 1970 y a mediados de los años 80 en Inglaterra,<sup>27</sup> Australia y Alemania.<sup>28</sup> En Estados Unidos la mortalidad por asma aumentó al doble entre 1978 y 1987.<sup>29</sup> También se encontró que la mortalidad se duplicó en americanos no caucásicos en comparación con niños de origen caucásico».

En otros países como Japón, Suecia y Francia hubo poca variación de la mortalidad por asma a lo largo del tiempo. Sin embargo, algunos estudios mostraron una disminución en el asma a inicios de la década de los 80.<sup>31</sup> Posteriormente, las cifras de mortalidad por asma permanecieron estables en los años 90 por debajo de 1/100,000 en el grupo de 15 a 24 años y menor a 3/100,000 en el grupo de 0 a 14 años. Los datos sobre otros países subdesarrollados son escasos, sin embargo, un estudio realizado en la isla Mauricio reportó una disminución importante en la mortalidad por asma en niños.<sup>32</sup> Entre los años 1982 y 1991 la mortalidad por asma disminuyó de 20 a 5 casos por 100,000 en el grupo de edad de los 0 a 4 años, mientras que los números disminuyeron de 2.6 a 1 caso por 100,000 en el grupo entre los 5 y 34 años.<sup>32</sup> Estos datos reflejan una mejoría en los servicios de salud, mayor diversidad y disponibilidad en los tratamientos para el control del asma. En los inicios de la década de los 90 no hubo una diferencia significativa en la mortalidad del asma entre la isla de Mauricio y países con mayor grado de industrialización.<sup>32</sup>

### FACTORES GENÉTICOS

Existe evidencia convincente de la relación entre la genética, el asma y la atopía. Estudios realizados con gemelos estiman que existe una contribución genética del 75% en el asma que se presenta en la edad preescolar y escolar.<sup>33</sup>

Estudios sobre la segregación genética sugieren que en familias, los patrones relacionados con el asma se asocian a una herencia poligénica u oligogénica.<sup>34,35</sup> Sugieren la participación de varios genes en la expresión del asma y lo que se relaciona con las diversas presentaciones de la enfermedad. También indican la importancia que tienen los factores ambientales en la expresión de la enfermedad.

### TABAQUISMO Y ASMA EN NIÑOS

El uso del tabaco durante la gestación se relaciona con un menor tamaño pulmonar y una función disminuida.<sup>37</sup>

En otro estudio prospectivo donde participó una cohorte en Tucson, EUA, el uso del tabaco por las madres se correlacionó con sibilancias transitorias y persistentes en los recién nacidos.<sup>38</sup> En 1995 se publicó un metaanálisis que resume 51 publicaciones sobre los efectos de la inhalación de tabaco. En éste, se estima un aumento en el desarrollo del asma en edad pediátrica de

un 37% hasta los 6 años y del 13% a partir de los 6 años en comparación con los hijos de padres no fumadores. La incidencia de sibilancias en menores de 3 años fue mayor cuando las madres consumieron 10 o más cigarrillos por día.<sup>39,40</sup>

### NUTRICIÓN

El cambio en los hábitos alimentarios en los países industrializados coincide con el aumento en la prevalencia del asma infantil, en los últimos 30 años. Un meta-análisis confirma la acción protectora de la lactancia materna en el asma infantil donde se observó que a los 36 meses de edad, la alimentación con leche materna por más de 4 meses estaba asociada a tasas menores de sibilancias recurrentes (8.9 vs 13.8%,  $p < 0.05$ ).<sup>41</sup> En estudios de cohorte realizados en grupos de alto riesgo (familiares con asma y atopía) mostraron un efecto benéfico con la restricción de alergenos en la dieta materna y con el uso de fórmulas hidrolizadas, sin embargo no mostró beneficios a largo plazo.<sup>42</sup>

En la cohorte de Tucson hubo un aumento de 7 veces en la incidencia de asma, así como de hiperreacción bronquial en niñas que presentaron obesidad a mediados de la niñez.<sup>43</sup>

Un estudio realizado en población inglesa y china muestra que el consumo de vitamina C se asocia a un aumento de la FEV1 de 25 mL por cada 40 mg de vitamina C en el estudio inglés; y de 20 mL en la población china, posterior a la administración de 100 mg de vitamina C. Al momento, los mecanismos y la importancia de la asociación entre el asma y los hábitos alimenticios están en estudio y no hay una intervención en términos de salud pública fuera de seguir una dieta sana y balanceada.<sup>45,46</sup>

### CONTAMINACIÓN AMBIENTAL

La contaminación ambiental aumenta los síntomas relacionados con el asma en pacientes previamente diagnosticados.<sup>47,48</sup> Previo a la unificación de las Alemanías había diferencias ambientales importantes en la calidad del aire y la cantidad de contaminantes. En Alemania del Este, secundario a la industria, el aire contenía grandes cantidades de dióxido de sulfuro y de humo. En cambio, en la otra Alemania había más dióxido de nitrógeno debido al tráfico vehicular. En Alemania del Este la prevalencia de casos con asma fue mayor.<sup>49,50</sup>

El diesel es el contaminante más importante del aire en las ciudades. Las partículas ultrafinas ( $< 1$  micra) son lo suficientemente pequeñas para penetrar en las vías aéreas periféricas.<sup>51</sup>

Otros estudios demuestran que el diesel incrementa los niveles de IgE y citocinas asociadas con alergia en pacientes previamente sensibilizados.

## TENDENCIA EN LA ADMISIÓN HOSPITALARIA

El incremento de la prevalencia del asma en las últimas décadas ha llevado a un aumento en las admisiones hospitalarias. Ha habido un aumento importante del ingreso hospitalario en niños de 0 a 14 años de edad, desde el año de 1960 en todo el mundo. En una comparación internacional donde en Escocia se registró un aumento de diez veces más en la admisión hospitalaria, entre los años de 1960 y 1980, mientras que en Inglaterra y en Wales la cifra aumentó en 6 veces.<sup>52</sup> En Estados Unidos se ha visto un crecimiento de tres veces en la incidencia, y en Australia el aumento varió de 3 a 8 veces en comparación con las cifras previas. El incremento fue más evidente en el grupo de 0 a 4 años, pero creció al doble en el grupo de 5 a 14 años desde la década de los 70. Por otro lado, también se ha reportado una disminución a finales de los años 80 e inicio de la década de los 90.<sup>53</sup>

En EUA la introducción de la nueva clasificación CIE ha llevado a un aumento del 40% en la prevalencia del asma,<sup>53</sup> sin embargo estos cambios no fueron vistos en otros países como Inglaterra, Wales o Australia.

El aumento en el acceso a los servicios hospitalarios es un factor importante en el incremento de los ingresos hospitalarios por asma. En un estudio realizado en Inglaterra hubo un aumento de la autorreferencia a un centro hospitalario por los padres. Esto refleja el aumento en la tendencia de los padres a acudir a los servicios de emergencia, en lugar de acudir a un médico en primera instancia.<sup>54</sup> La falta de acceso a servicios primarios de salud en sectores de raza negra, puede influir en el aumento de la hospitalización de niños de estas razas. En un estudio realizado en EUA se compararon la raza blanca y raza negra con los mismos ingresos económicos, pero no se observaron diferencias significativas entre la hospitalización por asma.<sup>55</sup>

Un estudio sueco demostró una reducción importante en el número de admisiones hospitalarias, así como los días de hospitalización entre los años de 1985 y 1993 que coincidió con la introducción de los esteroides inhalados. Estos resultados se confirmaron en un segundo estudio que correlacionó la disminución en las admisiones hospitalarias y el incremento en las ventas de esteroides inhalados.<sup>56</sup>

## ESTRÉS PSICOSOCIAL

El estrés psicosocial se menciona como un agravante del asma. Pero menos se conoce sobre los eventos estresantes y su asociación con esta enfermedad. En un estudio realizado en Finlandia a 10,667 estudiantes universitarios entre 18 y 25 años de edad, se formuló una encuesta para conocer la asociación de los eventos estresantes con el asma, dermatitis atópica y rinoconjuntivi-

tis alérgica. Los eventos considerados como estresantes fueron: 1. Enfermedad grave o muerte de un miembro de la familia y 2. Conflictos personales o familiares en los últimos 1-5 años, 6-10 años y más de 10 años de presentación. Los conflictos con los padres y los conflictos personales tuvieron una OR 1.72 95% CI 1.1-2.69, y se ajustaron a la ocurrencia de asma en los padres, su nivel educativo, y exposición al tabaco durante la infancia. También se asociaron a la muerte materna del padre o esposa (OR 1.52, 95% CI 1.09-2.16) y a problemas familiares o personales (OR 1.75, 95% CI 1.15-2.77). Se observó una asociación con el asma y la dermatitis atópica, pero no con la rinoconjuntivitis alérgica.<sup>57</sup>

## PREVENCIÓN

El objetivo del programa es la prevención del asma fatal en los niños y se basa en la asociación de algunos marcadores encontrados en estudios anteriores en pacientes con asma fatal, como son: el antecedente de pérdida del estado de alerta, uso de ventilación mecánica o ingreso a una unidad de terapia intensiva, más de tres hospitalizaciones por asma, uso frecuente de corticosteroides, persistencia de la obstrucción de la vía aérea a pesar de estar bajo medicación, pobre adherencia a los medicamentos, el restarle importancia a la enfermedad por parte de la familia o el paciente, depresión, conducta de manipulación, edad inapropiada para el autocontrol, familia disfuncional, adolescencia, diferencias entre los familiares y médicos tratantes. Con la ayuda de los servicios médicos de emergencia, trabajadores en las escuelas, miembros de la familia y centros de referencia. El programa fue operado durante 8 años con un total de 75 pacientes. Se presentaron 270 hospitalizaciones, con asma casi fatal en 25 admisiones y en 15 pacientes, y un total de 3 pacientes fallecidos de los cuales 2 no utilizaban el programa.

En el programa de alerta roja, los niños con asma debían presentar los siguientes síntomas:

1. Sensación de dificultad para respirar.
2. Sibilancias o tos.
3. Dolor de dificultad para respirar (uso de músculos accesorios, retracciones, polipnea, aleteo nasal).
4. Palidez o cambio de coloración.

En caso de presentar estos datos el niño debía sentarse y utilizar su aerocámara o nebulizador con un B2 agonista de acción corta. Si no existía mejoría en 5 a 10 minutos, era necesario repetir la dosis y contactar a uno de los padres. Si ellos no se encontraban disponibles, se debía llamar a otro contacto previamente proporcionado por el padre. En caso de que el contacto no contestara se debía llamar al centro médico incorporado al programa para recibir indicaciones de un médico.<sup>58</sup>

## REMODELACIÓN BRONQUIAL

El asma bronquial se caracteriza por inflamación, obstrucción de la vía aérea, hiperreactividad, descamación de las células epiteliales, engrosamiento de la membrana basal, e infiltración por células inflamatorias en el tejido submucoso. La pérdida de las células columnares es una característica del asma, y este epitelio es susceptible a la apoptosis inducida por el peróxido de hidrógeno. Por otro lado, los eosinófilos inducen necrosis del epitelio bronquial mediante la proteína catiónica. A pesar del uso de esteroides, los pacientes con asma severa desarrollan una obstrucción progresiva de la vía aérea. En los casos de asma severa se ha visto mayor actividad apoptótica con aumento de la proliferación celular. Debido a que varias moléculas están implicadas en la remodelación bronquial, algunos pacientes con asma severa no responden satisfactoriamente al uso de esteroides. Para esos casos de difícil control se están investigando tratamientos que ayuden a inhibir la apoptosis.<sup>59</sup>

## HONGOS Y ASMA

Los hongos son una fuente de alergenos causantes de asma bronquial. Hay esporas como: *Cladosporium*, *Alternaria*, *Penicillium*, y *Aspergillus* que se encuentran en el ambiente. También hay hongos que crecen en sitios cerrados, como: *Aspergillus restrictus*, *Neurospora* y *Erottium* los cuales han sido identificados en la última década.

Por otra parte, hay hongos como la *Candida Albicans* que además de comensal, es alergénico por la constitución de su membrana rica en manano y proteasa ácida. En Japón, se hizo un estudio en personas con asma e intradermorreacción positiva a *Candida Albicans*, en la cual se demuestra una respuesta cruzada para el manano para diversos hongos.<sup>60</sup>

La prevalencia de las alergias a los hongos en realidad es mayor de lo que antes se pensaba y, por ende, los procesos fisiopatológicos de las causas de enfermedad del tracto respiratorio comienzan a estudiarse. Casi todos los pacientes sensibilizados presentan síntomas perennes que se intensifican en primavera y otoño. La intradermorreacción positiva a los antígenos de la *Alternaria alternata*, se asocian a un mayor riesgo de presentar condiciones respiratorias alérgicas en presencia de esporas de estos hongos, sobre todo en niños y adultos jóvenes, y su presentación puede ser grave. Hay muy pocos estudios que han examinado la eficacia y la seguridad de un extracto fúngico para su uso en inmunoterapia, y el principal problema radica en la estandarización de los extractos para el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes. En el año 2005 se realizó un estudio de tolerancia en niños en relación con un extracto de depósito con predominancia del antígeno de *Alternaria* en dos regímenes distintos (corto y en pauta cluster).

La tolerancia fue buena, con 0.95% de incidencia en las reacciones locales y 0.95% de incidencia en reacciones de hipersensibilidad tipo II. Hay pocos estudios que utilizan la inmunoterapia sublingual a la fecha.<sup>61</sup> Dentro de los mecanismos se ha hecho evidente un aumento en la inflamación secundaria a los eosinófilos, que son activados por la *Alternaria* y que eliminan al microorganismo. Los eosinófilos reaccionan contra la proteasa de aspartato extracelular de la *Alternaria* y se inicia una respuesta PAR-2. Se cree que la alteración en la regulación de este mecanismo innato es la causa de enfermedades inflamatorias como el asma y la sinusitis crónica provocada por estos agentes.<sup>62</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

- Masoli M et al. The global burden of asthma: executive summary of the GINA. *Allergy* 2004; 59: 469-478.
- Salas Ramirez M, et al. Asthma mortality trends in Mexico. *Bol Oficina Sanit Panam.* 1994;116:298-306
- Vargas MH et al. Trends in asthma in Mexico. *Chest* 2004; 125(6): 1993-1997.
- Martínez MA et al. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, Semana 29, 18 al 24 de julio del 2004, 29(21):1-3.
- Boletín del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, Semana 30, 25 al 24 de julio del 2004, 21(30).
- Matsui T et al. Death from asthma in children. *Acta Paediatr Jpn* 1990; 32: 205-208.
- Merete JI et al. Asthma mortality in the Danish child population: Risk factors and causes of asthma death. *Pediatric Pulmonology* 2003; 36: 142-147.
- Sly M. Continuing decreases in asthma mortality in the United States. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2004; 92: 313-318.
- Joseph CL et al. Racial differences in physiologic parameters related to asthma among middle class children. *Chest* 2000; 117: 1336-1344.
- Sturdy PM et al. Psychological, social and health behavior risk factors for deaths certified as asthma: a national case-control study. *Thorax* 2002; 57: 1034-1039.
- Álvarez GC et al. A systematic review of the psychological risk factors associated with near fatal asthma or fatal asthma. *Respiration* 2007; 74: 228-236.
- Pierre E et al. Risk of fatal and near-fatal asthma in relation to inhaled corticosteroid use. *JAMA* 1992; 268(24): 3462-3465.
- Álvarez GC et al. A systematic review of risk factors associated with near-fatal and fatal asthma. *Can Respir J* 2005; 12(5): 265-270.
- Suisse S, Ernst P. Inhaled corticosteroids: impact on asthma morbidity and mortality. *J. Allergy Clin. Immunol.* 107(6), 937-944 (2001).
- O'Sullivan et al. Activated, Cytotoxic CD8+ T Lymphocytes contribute to pathology of asthma death. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 560-564.
- Grueger C, Plieh A, Taner C, Schmidt D, Sommerfeld C, Wahn U. Less allergic sensitization, wheezing, and itching eczema in Turkish children than in German children raised in Berlin, Germany. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: S32.
- Hjern A, Rasmussen F, Hedlin G. Age at adoption, ethnicity and atopic disorder: a study of internationally adopted young men in Sweden. *Pediatr Allergy Immunol* 1999; 10: 101-6.

18. Van Niekerk CH, Weinberg EG, Shore SC, Heese HV, Van Schalkwyk J. Prevalence of asthma: a comparative study of urban and rural Xhosa children. *Clin Allergy* 1979; 9: 319-24.
19. Keeley DJ, Neill P, Gallivan S. Comparison of the prevalence of reversible airways obstruction in rural and urban Zimbabwean children. *Thorax* 1991; 46: 549-53.
20. Strachan DP, Anderson HR, Limb ES, O'Neill A, Wells N. A national survey of asthma prevalence, severity, and treatment in Great Britain. *Arch Dis Child* 1994; 70: 174-8.
21. Braback L, Breborowicz A, Dreborg S, Knutsson A, Piekkilä H, Björksten B. Atopic sensitization and respiratory symptoms among Polish and Swedish school children. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 826-35.
22. Peat JK, van den Berg RH, Green WF, Mellis CM, Leeder SR, Woolcock AJ. Changing prevalence of asthma in Australian children. *BMJ* 1994; 308: 1591-6.
23. Ninan TK, Russell G. Respiratory symptoms and atopy in Aberdeen schoolchildren: evidence from two surveys 25 years apart. *BMJ* 1992; 304: 873-5.
24. Omran M, Russell G. Continuing increase in respiratory symptoms and atopy in Aberdeen school children. *BMJ* 1996; 312: 34.
25. Kuehni CE, Davis A, Brooke AM, Silverman M. Are all wheezing disorders in very young (preschool) children.
26. Pearce N, Beasley R, Crane J, Burgess C, Jackson R. End of the new zealand asthma mortality epidemic. *Lancet*. 1995; 345(8941):41-44.
27. Spitzer WO, Suissa S, Ernst P et al. The use of beta-agonists and the risk of death and near death from asthma. *The New England Journal of Medicine* 1992; 326(8): 501-6.
28. Burney PG. Asthma mortality in England and Wales: evidence for a further increase, 1974-84. *Lancet* 1986; 2: 323-6.
29. Jackson R, Sears MR, Beaglehole R, Rea HH. International trends in asthma mortality: 1970 to 1985. *Chest* 1988; 94: 914-18.
30. Weiss KB, Wagener DK. Changing patterns of asthma mortality. Identifying target populations at high risk. *JAMA*. 1990 Oct 3;264(13):1683-7.
31. Campbell MJ, Cogman GR, Holgate ST, Johnston SL. Age specific trends in asthma mortality in England and Wales, 1983-95: results of an observational study. *BMJ* 1997; 314: 1439-41.
32. Fakim N, Subratty AH, Manraj M, Surrun SK, Hoolooman K. Asthma mortality in Mauritius: 1982-1991. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 79: 423-6.
33. Harris JR, Magnus P, Samuelsen SO, Tambs K. No evidence for effects of family environment on asthma. A retrospective study of Norwegian twins. *Am Respir Crit Care Med* 1997; 156: 43-9.
34. Koeppen-Schomerus G, Stevenson J, Plomin R. Genes and environment in asthma: a study of 4 year old twins. *Arch Dis Child* 2001; 85: 398-400.
35. Sampogna F, Demenais F, Hochez J, Orzyszcyn MP, MacCario J, Kauffmann F, Feingold J, Dizier MH. Segregation analysis of IgE levels in 335 French families (EGEA) using different strategies to correct for the ascertainment through a correlated trait (asthma). *Genet Epidemiol* 2000; 18: 28-42.
36. Martinez FD, Holberg CJ. Segregation analysis of physician-diagnosed asthma in Hispanic and non-Hispanic white families. *Clin Exp Allergy*. 1995 Nov; 25 Suppl 2:68-70; discussion 95-6.
37. Tager IB, Hanrahan JP, Tosteson TD, Castile RG, Brown RW, Weiss ST, Speizer FE. Lung function, pre- and postnatal smoke exposure, and wheezing in the first year of life. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 811-17.
38. 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; 145: 1129-35.
39. Martínez FO, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Margan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995; 332: 133-8.
40. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking 6. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. *Thorax* 1998; 53: 204-12.
41. 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.
42. Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies). *Pediatr* 2000; 139: 261-6.
43. Zeiger RS, Heller S. The development and prediction of atopy in high-risk children: follow-up at age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 1179-90.
44. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, Wrist AL, Martínez FO. Increased incidence of asthma-like symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am J Resp Crit Care Med* 2001; 163 (6): 1344-9.
45. Grievink L, Smit H, Ocke M, Van 't Veer P, Kromhout D. Dietary intake of antioxidant (pro) vitamins respiratory symptoms and pulmonary function: the Morgan study. *Thorax* 1998; 53: 166-71.
46. Hu G, Zhang X, Chen J, Peto R, Campbell C, Cassano P. Dietary vitamin C intake and lung function in rural China. *Am J Epidemiol* 1998; 148: 594-9.
47. Bascom R, Bromberg PA, Costa DA. State of the art: Health effects of outdoor air pollution; part I. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 3-53.
48. Bascom R, Bromberg PA, Costa DA. State of the art: health effects of outdoor air pollution; part II. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 477-98.
49. Von Mutius E, Martínez FO, Fritzsch 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; 149: 358-64.
50. Nowak D, Heinrich J, Jorres R, Wassmer G, Berger J, Beck E, Boczar S, Claussen M, Wichmann HE, Magnussen H. Prevalence of respiratory symptoms, bronchial hyperresponsiveness and atopy among adults: west and east Germany. *Eur Respir J* 1996; 9: 2541-52.
51. Bunn H, Dinsdale D, Smith T, Grigg J. Ultra fine particles in alveolar macrophages from normal children. *Thorax* 2002; 56: 932-4.
52. National Asthma Campaign. Out in the open - a true picture of asthma in the United Kingdom today. *Asthma J* 2001; 6(Special Suppl 3): 9.
53. Von Behren J, Kreutzer R, Smith D: Asthma hospitalization trends in California, 1983-1996. *J Asthma*; 1999 Oct;36(7):575-82.
54. Anderson HR. Increase in hospital admissions for childhood asthma: trends in referral, severity, and readmissions from 1970 to 1985 in a health region of the United Kingdom. *Thorax* 1989; 44: 614-19.
55. Wissow LS, Warshow M, Box J, Baker D. Case management and quality assurance to improve care of inner-city children with asthma. *Am J Dis Child*. 1988 Jul;142(7):748-52.

56. Gerdtham UG, Hertzman P, Jonsson B, Boman G. Impact of inhaled corticosteroids on acute asthma hospitalization in Sweden 1978 to 1991. *Med Care* 1996; 34: 1188-98.
57. Kilpeläinen M et al. Stressful life events promote the manifestation of asthma and atopic diseases. *Clin Exp All* 2002; 256-263.
58. Sherman M et al. The red alert program for life-threatening. *Asthma Pediatrics* 1997; 100: 187-191.
59. Kazuyoshi Kuwano I. Epithelial cell apoptosis and lung remodeling. *Cell Mol Immunol*. 2007 Dec;4(6):419-29.
60. Akiyama K. The role of fungal allergy in bronchial asthma. *Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi* 2000; 41(3): 149.
61. Martínez-Cañavate BA, Valenzuela-Soria A, Rojo-Hernández A. Immunotherapy with *Alternaria alternata*: Present and future. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2007; 35(6): 259-63.
62. Yoshinori Matsuwaki, Kota Wada, Hiroshi Moriyama, Hirohito Kita. Human eosinophil innate response to *alternaria fungus* through pro tease-activated receptor-2. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 155(Suppl. 1): 123-128.
63. McFadden ER Jr, Steven JB. History of asthma. In: Middleton E, Reed C, Ellis E, eds. *Allergy: Principles and practice*. 2nd ed. St. Louis, MO: C. Y. Mosby; 1983: 805-8.

Dirección para correspondencia:  
Dra. María Paula Piedras Madrazo  
Ex-Residente de Pediatría del INP  
E-mail: piedrasmadrazo@hotmail.com