



UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA

MOLECULAR

**PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO PARA EL
DESARROLLO Y LA PRESENTACIÓN DE ASMA Y
SÍNTOMAS DE ASMA EN LA ADOLESCENCIA.
ATOPIA, TABAQUISMO PASIVO O ACTIVO Y
OBESIDAD.**

Francisco Vázquez nava

Granada, 2009

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Francisco Vázquez Nava
D.L.: GR 2304-2009
ISBN: 978-84-692-3104-3

UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA

MOLECULAR

TESIS DOCTORAL

**PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO PARA EL
DESARROLLO Y LA PRESENTACIÓN DE ASMA Y
SÍNTOMAS DE ASMA EN LA ADOLESCENCIA.
ATOPIA, TABAQUISMO PASIVO O ACTIVO Y
OBESIDAD.**

QUE PRESENTA

FRANCISCO VÁZQUEZ NAVA

BAJO LA DIRECCIÓN

DE LOS DOCTORES

JOSÉ MARÍA PEINADO HERREROS

JOSE MIGUEL FERNÁNDEZ FERNÁNDEZ

AGRADECIMIENTOS

**A la Universidad de Granada, por darnos la oportunidad
de iniciar este programa de doctorado.**

**A la Universidad Autónoma de Tamaulipas por su
dedicación, esfuerzo y apoyo para mejorar la formación
de su personal docente e investigador.**

**A la Unidad de investigación en Epidemiología Clínica
del Hospital General del Instituto Mexicano del Seguro
Social por permitirme disponer del material humano y
clínico que ha dado lugar a este trabajo.**

**A D. José Miguel Fernández y Fernández, que coordinó
el Programa de Doctorado, me asesoró, me animó y es un
entrañable amigo.**

Francisco Vázquez nava

Granada, 2009

DEDICATORIA

A mi madre, Carlota, cuyo ejemplo de trabajo, dedicación, esfuerzo y honradez han sido y serán siempre un recuerdo imborrable y motivación constante para seguir trabajando y alcanzar mayores éxitos en mi vida.

A mi esposa Mireya, eterna compañera que ha sabido compartir penurias y disfrutado los éxitos alcanzados. Un sincero agradecimiento por su incondicional apoyo para el desarrollo de todas mis actividades tanto personales como profesionales y por los hijos que me ha dado, Carlos Francisco y Eliza Mireya, fuente inagotable de inspiración y motivo constante para iniciar nuevos proyectos y lograr nuevos éxitos.

A mis hermanos, Víctor, Vicente, María de los Ángeles, Marcelino y Felipe, mi más profundo agradecimiento pues sin su apoyo no hubiera logrado las primeras metas de mi vida profesional.

Francisco Vázquez nava

Granada, 2009

ÍNDICE

1.- Introducción.....	11
2.- Marco teórico.....	14
2.1. Fisiopatología del asma.....	14
2.1.1. Proceso inflamatorio.....	15
2.1.2. Obstrucción bronquial.....	17
2.2. Células inflamatorias que modulan la respuesta inflamatoria en el asma.....	17
2.2.1. Mastocitos o células cebadas.....	17
2.2.2. Neutrófilos.....	18
2.2.3. Eosinófilos.....	19
2.2.4. Macrófagos.....	20
2.2.5. Linfocitos T.....	20
2.3. Factores humorales implicados en la respuesta inflamatoria en el asma.....	21
2.3.1. Citocinas.....	21
2.3.2. Inmunoglobulina E.....	23
2.4. Alérgeno.....	23
2.5. Teorías para explicar el incremento de la prevalencia del asma.....	24
2.6. Diferenciación de las células TH1, TH2.....	25
2.7. Factores de riesgo para el asma.....	27
2.7.1. Atopia familiar.....	27
2.7.2. Tabaquismo.....	30
2.7.3. Obesidad.....	40
3.- Justificación.....	45

4.- Objetivos.....	49
5.- Material y métodos.....	51
5.1. Diseño del estudio.....	51
5.2. Determinación de las variables.....	55
5.3. Análisis estadístico.....	59
6.- Resultados.....	61
6.1. Datos de la población total estudiada y su distribución de acuerdo al sexo.....	61
6.2. Datos de la población total estudiada ordenados en un grupo de adolescentes con asma y otro sin asma.....	65
6.3. Determinación de la asociación entre atopia familiar, exposición al humo de tabaco, tabaquismo activo, obesidad y el diagnóstico de asma en el adolescente.....	69
6.4. Determinación de la asociación entre atopia familiar, exposición al humo de tabaco, tabaquismo activo, obesidad y la aparición reciente de síntomas de asma en adolescentes.....	72
7.- Discusión.....	76
7.1. Limitaciones del estudio.....	76
7.2. Atopia familiar y asma.....	77
7.3. Tabaquismo pasivo/activo y asma.....	78
7.4. Obesidad y asma.....	80
8.- Conclusiones.....	83
9.- Bibliografía.....	85

1.- INTRODUCCIÓN.

El asma constituye un problema de salud pública de gran importancia a nivel mundial (1,2). La información generada en diversos países pone de manifiesto que, en las dos últimas décadas, la prevalencia del asma se ha incrementado en forma alarmante afectando a la población sin importar, edad, sexo, ni estrato social y las causas que expliquen este aumento de enfermos, no han sido satisfactoriamente aclaradas (3-5). Algunos estudios de investigación acerca de la etiología del asma han identificado algunos factores que favorecen su desarrollo en algunos grupos de edad (6-8). Sin embargo, al explorar los datos de investigaciones acerca de la etiología del asma en adolescentes se puede percibir que los resultados de estudios de asociación entre atopia familiar (9,10), tabaquismo (11,12), obesidad (13-17) y asma son controvertidos y requieren ser mejor estudiados.

El asma es un padecimiento conocido desde hace muchos años (18,19). Sin embargo, sólo recientemente se han logrado establecer algunos consensos en cuanto a la definición y manejo de esta enfermedad. En 1991, un grupo internacional de expertos se reunieron para analizar la problemática que el asma representa y de este evento surgieron las guías para el diagnóstico y manejo del asma. Posteriormente, este grupo de expertos junto con la Organización Mundial de la Salud, crearon el programa “Iniciativa global para el asma” (GINA, por sus siglas en inglés), a través del cual se unificó el criterio para definir que *el asma es un trastorno inflamatorio crónico de las vías aéreas en el cual muchas células y elementos celulares juegan un papel. La inflamación crónica causa un incremento asociado de la hiperrespuesta de las vías aéreas que conduce a episodios*

recurrentes de sibilancias, disnea, opresión en el pecho y paroxismos de tos, particularmente por las noches o en la madrugada. Estos episodios son usualmente asociados con una obstrucción difusa del flujo aéreo, frecuentemente reversible de forma espontánea o con tratamiento (20).

Esta definición aceptada actualmente por la mayoría de los investigadores, hace referencia a que el asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas, asociada a una hiperreactividad de la vía aérea con limitación del flujo aéreo y síntomas respiratorios.

El asma se encuentra ubicada dentro de la clasificación de enfermedades alérgicas avalada por la Organización Panamericana de la Salud (21), por lo tanto el proceso inflamatorio que caracteriza a esta enfermedad respiratoria corresponde al mecanismo de hipersensibilidad humoral de tipo 1 o anafiláctica de la clasificación de Gell y Coombs. En el desarrollo del mecanismo de lesión tisular tipo 1 o anafiláctica participan tres elementos fundamentales, la célula cebada, los anticuerpos citotrópicos (IgE o IgG4), y un alérgeno (22).

2.- MARCO TEÓRICO.

El asma es una enfermedad crónica, afecta a todos los grupos de edad. Se considera que al menos 20% de los niños menores de 2 años de edad experimentan sibilancias en forma transitoria. Un 15,0% de estos niños continúan presentando sibilancias después de los 6 años de edad (23,24), aunque otros investigadores señalan que el asma de la niñez perdura hasta la adolescencia o la edad adulta (25).

2.1.- Fisiopatología del asma.

La respuesta de las vías aéreas a los alérgenos en el asma, incluye un cuadro de broncoespasmo agudo y, en muchos individuos, una respuesta de tipo tardío de obstrucción de las vías aéreas llamada también reacción asmática de tipo tardío (RAL). El estudio de la RAL, ha proporcionado evidencia suficiente de que la inflamación aguda de las vías respiratorias es un componente muy importante de la reacción alérgica, pues ésta se encuentra involucrada en el proceso de la hiperreactividad bronquial (HRB), reclutamiento y activación de las múltiples células involucradas, así como en la generación de citoquinas proinflamatorias (26).

La reactividad de las vías aéreas, es la capacidad que tienen de estrecharse como respuesta a la exposición a ciertos constrictores agonistas. Se entiende por hiperreactividad de las vías aéreas a un aumento de la respuesta obstructiva debida a diversos estímulos.

Muchos investigadores consideran que la hiperreactividad es el componente principal del asma. Los sujetos asmáticos tienen una hiperreactividad de las vías aéreas a una amplia variedad de broncoconstrictores agonistas y estímulos físicos como es el caso de la histamina, acetilcolina, metacolina, leucotrienos, prostaglandinas D2 y F2a, ejercicio, frío, aire seco, aerosoles isotónicos o hipertónicos, olores irritantes (humo de tabaco o solventes), partículas en suspensión, etc. La broncoconstricción que ocurre después de la exposición a los estímulos físicos se debe a la liberación de mediadores de las células dentro de las vías aéreas, de los cuales los cisteinil leucotrienos son los más importantes.

El grado de la hiperrespuesta a un estímulo no es igual para todos. Por esta razón se ha usado el termino “hiperreactividad de las vías aéreas no específica” para describir este fenómeno. Es importante mencionar que es esto precisamente lo que la diferencia de la respuesta específica que desarrollan las vías respiratorias cuando son expuestas a algunos alérgenos concretos.

2.1.1. Proceso inflamatorio.

Cuando las moléculas de IgE, fijas en la superficie de las células cebadas o basófilos, entran en contacto con un antígeno, la célula cebada o el basófilo libera los mediadores de la inflamación, iniciándose así una respuesta de tipo anafiláctica con la consecuente aparición de las manifestaciones clínicas de las enfermedades alérgicas, por

ejemplo el caso del asma, el proceso inflamatorio puede ocasionar un incremento en la respuesta bronquial.

En el mecanismo de lesión tisular tipo anafiláctico se reconocen dos tipos de fases: la fase inmediata o temprana, la cual esta dada por los efectos que ocasiona la liberación de los mediadores preformados, almacenados en los gránulos de las células cebadas y algunos derivados del metabolismo del ácido araquidónico. El lapso considerado abarca desde el contacto con el alérgeno hasta las primeras dos horas, su punto máximo de reacción es a los 15 minutos. La respuesta de fase tardía se debe a mediadores de nueva formación (PAF, IL-4) y algunos otros mediadores preformados como el factor de necrosis tumoral alfa, los efectos de estos mediadores se hacen evidentes seis horas después del contacto con el alérgeno.

Como se menciona anteriormente, el asma es una enfermedad inflamatoria crónica. Durante su evolución es obvio que tiene ciclos de daño y reparación, lo cual induce cambios histológicos en la pared bronquial (fibrosis, hiperplasia, hipertrofia y pérdida de epitelio) conocidos como remodelación bronquial. Cabe mencionar que el proceso inflamatorio afecta a casi todas las estructuras anatómicas de la pared bronquial como: el epitelio bronquial, membrana basal, capilares sanguíneos, glándulas mucosas, músculo liso, adventicia bronquial. El incremento del número de fibroblastos se relaciona con el grosor de la membrana reticular; incremento de la tenascina y colágeno, lo que aumenta la rigidez de la pared bronquial (27).

2.1.2. Obstrucción bronquial.

La obstrucción bronquial, que caracteriza al asma, es debida a la constricción del músculo liso bronquial unido al edema que se presenta como consecuencia de los efectos de los mediadores de inflamación liberados por las células presentes en el sitio, y a una exagerada secreción mucosa. La obstrucción bronquial que se presenta en el asma, a diferencia de la que ocurre en otras patologías, es reversible.

2.2. Células inflamatorias que modulan la respuesta inflamatoria en el asma.

2.2.1. Mastocitos o células cebadas.

Los mastocitos residen en los tejidos conjuntivos de todo el cuerpo, particularmente en aquellos cercanos a los vasos sanguíneos. Estas células son esenciales para las reacciones inflamatorias mediadas por IgE. En la superficie de la membrana, las células cebadas poseen una gran cantidad de receptores Fc de alta afinidad para IgE y como consecuencia de ese hecho, la superficie de estas células se encuentra cubiertas de IgE. La característica principal de las células cebadas, es que cada célula, posee de 50 a 200 gránulos en el citoplasma. Cada gránulo contiene histamina, heparina, factor de necrosis tumoral alfa, entre otros mediadores. Unos cuantos segundos después de varios estímulos físicos o químicos, los mastocitos tienen la capacidad de liberar hacia los tejidos

circundantes, diversos mediadores. La célula cebada es la más importante durante la reacción inmediata. La rápida liberación de los mediadores trae como consecuencia un cuadro de broncoespasmo agudo, vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular. Entre los mediadores más importantes, liberados por esta célula, se encuentra: la histamina, triptasa, los leucotrienos y prostaglandinas. Además se liberan otros factores quimioatrayentes de células inflamatorias como neutrófilos, eosinófilos, basófilos y, posteriormente, linfocitos y macrófagos, los cuales son responsables de la respuesta alérgica de tipo tardía.

Según algunos investigadores, existe la posibilidad de que los mastocitos puedan generar citocinas como las interleucinas IL5, IL3 y el factor estimulante de colonias de granulocitos-monocitos (GM-CSF).

2.2.2. Neutrófilos.

Los neutrófilos constituyen un grupo de células de ataque, casi idéntico al de los fagocitos circulantes los cuales tienen la capacidad para responder rápidamente y en gran número cuando se suscita un evento. Esta célula aparece en el lavado bronquio-alveolar (BAL) durante las pruebas de provocación bronquial. Su papel no está muy claro en la inflamación asmática, pero se le ha identificado más con la hiperreactividad frente a las inhalaciones de ozono y puede ser importante en el asma ocupacional.

2.2.3. Eosinófilos.

Los eosinófilos son células que derivan de la médula ósea; sus gránulos contienen proteínas básicas que ligan colorantes ácidos, como la eosina. Las dos proteínas mayores de los gránulos se llaman proteína básica mayor y proteína catiónica mayor. La eosinofilia en sangre periférica es considerada característica en las enfermedades alérgicas como el asma y en la parasitosis por helmintos.

El eosinófilo es la célula más importante y característica de la inflamación del asma. Algunos investigadores han demostrado que las cifras identificadas tanto en sangre periférica como en el BAL tienen una relación directa con el nivel de hiperreactividad bronquial y la gravedad del asma. Característicamente, este granulocito se localiza en los sitios en donde existe daño epitelial de las vías aéreas del asmático. El daño que genera el eosinófilo lo hace a través de las proteínas de sus gránulos (proteína básica mayor, proteína catiónica, neurotoxina derivada del eosinófilo y peroxidasa del eosinófilo). Estos elementos, dañan el epitelio bronquial exponiendo las terminaciones sensoriales nerviosas subepiteliales las cuales, de esta manera, pueden estimularse con mayor facilidad. Por otro lado, cuando el eosinófilo es activado se liberan una gran cantidad y variedad de mediadores como: el leucotrieno C₄, el factor activador de plaquetas (PAF), el GM-CSF y las interleucinas (IL3-IL5); los cuales, potencialmente, pueden iniciar o prolongar la inflamación y en consecuencia el cuadro de broncoespasmo.

2.2.4. Macrófagos.

Los macrófagos son células fagocíticas mononucleares; constituyen el tercer tipo de células que participan en la respuesta inmune. Son las células presentadoras de antígenos por excelencia. Su importancia es tal, que en su ausencia la respuesta inmunitaria es nula. Los macrófagos son las células predominantes en el BAL. Su participación en el proceso inflamatorio del asma aún no está definido. Se considera que su función principal es la de defensa del huésped. En su superficie se han identificado receptores de baja afinidad para IgE.

2.2.5. Linfocitos T.

Las células T constituyen una población heterogénea de linfocitos. Para su diferenciación y maduración requieren la presencia del timo. Cuando son estimuladas por el antígeno, presentado por una célula accesoria, proliferan y son activadas para ejercer sus funciones. Cada día son mayores las pruebas que muestran que los linfocitos T son las principales células en la regulación de la inflamación en las enfermedades alérgicas. La producción de la IgE está controlada por los linfocitos T, ya que aunque la IgE es producida por los linfocitos B, cuando éstos se aíslan en ausencia de células T son incapaces de producir IgE, pues para que esto se lleve a cabo es necesario un contacto directo T-B.

Por otro lado, el linfocito T es la principal fuente de citocinas en la inflamación alérgica y éstas, a su vez, regulan la síntesis de IgE, la expresión de las moléculas de adhesión y las funciones de las células inflamatorias.

2.3. Factores humorales implicados en la respuesta inflamatoria en el asma.

2.3.1. Citocinas.

Las citocinas son un grupo de péptidos y glucoproteínas de señalización intracelular, secretadas por tipos celulares específicos en respuesta a varios estímulos, por consiguiente, cada citocina produce efectos característicos sobre el crecimiento, la movilidad, la diferenciación o la función de la célula diana sobre la que actúa. Las citocinas se producen localmente en una gran variedad de tejidos y células. Su acción puede ser de manera paracrina o autocrina.

Las citocinas son mediadores solubles que controlan muchas interacciones entre células del sistema inmune a través de receptores específicos. Tienen gran importancia en la inflamación alérgica y en el asma, aunque pueden intervenir en otras enfermedades.

En este grupo de mediadores se incluyen las interleucinas, los interferones y los factores de crecimiento hematopoyético y crecimiento tumoral. Actualmente se han

descubierto más de 30 de estos mediadores, algunos de ellos tienen mayor participación en la inflamación alérgica y en la patogenia del asma como:

Interleucina 4. Es una glucoproteína producida por células TH activadas, células cebadas y un subgrupo de células NK. Promueve la producción de IgE, la expresión de receptores Fc de baja afinidad y el crecimiento y función de mastocitos o células cebadas y eosinófilos. La secreción de IL-4 es una característica de la inducción de la diferenciación de células T a TH2.

Interleucina 5. La fuente principal de esta citosina son las células TH2. Tiene efecto sobre el crecimiento y función de los eosinófilos.

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Es inflamatorio y junto con el interferón gamma (γ -interferón) favorece la activación de macrófagos e inhibe la síntesis de IgE.

Las citocinas también tienen un papel importante en la manifestación de las moléculas de adhesión. La IL-1, IL-4 y el TNF liberados en el sitio de la inflamación inducen la expresión de moléculas VCAM, ICAM y selectina E. Las moléculas de adhesión se unen no sólo al eosinófilo como célula receptora, sino también a otras células inflamatorias como neutrófilos, linfocitos T, ó basófilos (28).

Como se puede apreciar el modo de acción de las citocinas es muy complejo y estas moléculas no actúan en forma aislada, sino que lo hacen en secuencia o en cascada en la célula diana. Pero a su vez, pueden estimular e interactuar con otras citocinas.

2.3.2. Inmunoglobulina E.

Esta glucoproteína representa una pequeña fracción de todos los anticuerpos del organismo (0.004%), sin embargo, su participación en los trastornos alérgicos es de suma importancia. Las células cebadas y los basófilos, son las células inflamatorias que tienen receptores Fc de alta afinidad para IgE. A pesar de la concentración tan baja de la IgE en los líquidos corporales, la superficie de las células cebadas y basófilos, constantemente presentan moléculas de IgE adsorbidas, las cuales actúan como receptores de antígenos. Cuando las moléculas de IgE adsorbidas en la superficie de estas células fijan una molécula de antígeno, las células inmediatamente liberan los mediadores de la inflamación.

2.4. Alérgeno.

Este término hace referencia a cualquier antígeno capaz de desencadenar una reacción alérgica, ejemplo: granos de polen, esporas de hongos, caspa de animales, veneno de insectos o productos alimenticios.

2.5. Teorías para explicar el incremento de la prevalencia del asma.

En la actualidad, se desconocen los factores condicionantes que hacen que unos organismos desarrollen la enfermedad y otros no (29,30).

Existen diversas hipótesis que tratan de explicar el incremento de la prevalencia del asma en el momento actual, fenómeno que puede ser explicado con fundamento en la mayoría de los casos que ocurren en la niñez temprana.

Una de las teorías afirma que la exposición al humo del tabaco y otros alérgenos al inicio de la niñez son causa predisponente de la sensibilización alérgica y favorecedora del desarrollo del asma. Esta hipótesis apoya la relación positiva existente entre el desarrollo del asma y la exposición intradomiciliaria a algunos aeroalérgenos como los ácaros, el polvo casero, esporas de hongos intradomiciliarios, caspa de animales, o extracto de cucarachas.

La hipótesis higienista se basa en la teoría de que la expresión de las subclases de linfocitos T cooperadores (Th1 y Th2), se encuentra influenciada fuertemente por factores ambientales, particularmente por algunos tipos de infecciones sistémicas de los niños. Es conocido actualmente que los pacientes asmáticos tienen un desequilibrio entre los dos subtipos de linfocitos Th, predominando el subtipo Th2, lo que se ha relacionado estrechamente con el desarrollo de enfermedades alérgicas. De ahí la propuesta de que las

infecciones en etapas tempranas de la vida pueden prevenir el desarrollo de enfermedades alérgicas, pues se favorecería el predominio de la subclase de LTh1 relacionada con infecciones. Resultados de estudios en modelos animales y epidemiológicos apoyan esta teoría (31,32).

2.6. Diferenciación de las células TH1, TH2.

Las enfermedades alérgicas se caracterizan por un aumento en la capacidad de los linfocitos B para producir anticuerpos inmunoglobulina tipo E (IgE), en respuesta a ciertos grupos de antígenos inocuos del medio ambiente (alergenos), que pueden activar el sistema inmunológico después de la inhalación, ingestión o penetración a través de la piel.

Una vez que se ha tenido el contacto con el antígeno, se produce una polarización de las respuestas inmunitarias en los subgrupos de células T ayudadoras TH1 Y TH2. La presencia o ausencia de estos subgrupos celulares se determinan por la acción de la IL4. En ausencia de IL4 un grupo diferente de respuestas conducen a la producción de TH1, que son los grupos de células relacionadas con la protección de enfermedades infecciosa de tipo viral; además producen IL2 e interferón. En presencia de IL4 los TH0 se diferencian en TH2, que se relacionan de manera importante con la producción de anticuerpos (IgE), los que continúan para producir IL4, así como IL5, IL6 e IL10.

Las células T cooperadoras generan las señales adecuadas para incrementar las respuestas inmunitarias mediadas por células, para que las células B se diferencien en células productoras de anticuerpos. Las células ThCD4⁺ proveen a las células B, cuando menos, de dos señales para su activación: una de estas señales es mediante la producción de citocinas, como la interleucina 4 (IL-4) y la interleucina 13 (IL-13) derivadas de células T que pueden inducir expresión de línea germinal en células B. La otra señal es la expresión de un RNAm producido para la síntesis de la proteína IgE, esta representada por una interacción física célula a célula, Th-célula B.

La interacción Th-LB ocurre entre el CD40L (ligando de CD40) expresado en la célula Th activada y la molécula CD40 constitutiva expresada en la célula B. En contraste, las células Th CD4⁺ que no producen IL-4 o que producen grandes concentraciones de interferón gama (INF-g) no apoyan la síntesis de IgE.

Solo las clonas Th2 proveen ayuda a la célula B para la síntesis de IgE, mientras que ambas clonas Th1 y Th2 a bajas proporciones de célula-célula (TB) proveen función de ayuda para otras clases de inmunoglobulinas (33).

En referencia a las teorías existentes para explicar la elevada prevalencia del asma, algunos otros investigadores han mostrado una relación inversa entre el asma, antecedentes de vacunación con BCG, infección por virus de hepatitis A o la tos ferina. Algunos autores afirman que la exposición temprana a agentes microbianos patógenos, pudiera ser suficiente

para otorgar protección para el desarrollo de enfermedades alérgicas. Este refinamiento de la hipótesis higiénica es apoyado por la observación de la baja prevalencia de asma en los niños criados en rancherías y granjas, probablemente debido a exposición temprana de endotoxinas y otros componentes bacterianos (34).

2.7. Factores de riesgo para el asma.

Los factores de riesgo son características personales, adquiridas o genéticas, que incrementan la probabilidad de enfermedad. De acuerdo a información actualizada, algunos investigadores han identificado algunos factores de riesgo que actúan en el desarrollo de asma en ciertos grupos de población como: la atopia familiar; el tabaquismo y la obesidad (5,35-37). Sin embargo, los resultados de estos estudios en población de adolescentes son discutidos (38,39). Es evidente la necesidad de realizar más estudios sobre asociación entre factores ambientales, conductuales y asma en adolescentes para clarificar esta situación.

2.7.1. Atopia familiar.

Desde hace muchos años, se ha considerado que en el desarrollo del asma existe un fuerte componente genético, este supuesto se ha fundamentado en la observación de la ocurrencia familiar de asma, así como en resultados de estudios sobre agregación familiar y gemelos. Diversos trabajos de investigación han documentado que los factores genéticos

constituyen un factor de riesgo importante para el desarrollo de asma infantil (35,39). La relación entre atopia familiar y asma en personas mayores es, sin embargo, muy discutida (9,36). Al revisar la información actualizada acerca de la elevada prevalencia de asma, sobre todo en adolescentes (38), se puede percibir que ésta no puede ser atribuida a cambios genéticos únicamente (39).

Algunos autores han observado una mayor prevalencia de asma en familias con una historia previa de esta patología. El riesgo relativo de padecer asma entre familiares de primer grado, varía de acuerdo a los resultados de estudios realizados entre 2,5% y 6,0%. Los estudios en gemelos documentan que la concordancia es mayor entre gemelos monocigotos (60,0%) que en los dicigóticos (25,0%) lo que muestra la carga genética del asma (40).

Algunos otros autores han mencionado que la determinación del patrón de segregación familiar del cuadro asmático no ha sido completamente aclarada. Por otro lado, actualmente se acepta el carácter multifactorial, poligénico y no mendeliano del asma y se considera que algunos genes juegan un papel predominante (genes mayores) en la predisposición del asma. En la región cromosómica 5Q, los segmentos 5q31-33 se encuentran involucrados en la regulación de los niveles de IgE, HRB, se localizan genes candidatos para asma como los genes para citoquinas involucradas en la sensibilización y

reacción alérgica (IL-4, 5, 9 y 13), el factor estimulador de crecimiento de macrófagos y granulocitos. La región cromosómica (brazo corto) 6p también ha sido involucrada con atopia. Lo mismo, que el brazo largo del cromosoma 11 ha sido ligado con atopia y asma. Las regiones de los cromosomas 7 y 14 han sido ligados con los niveles elevados de IgE (41).

Como se anotó previamente, algunos investigadores muestran que la atopia familiar constituye un factor de riesgo importante para asma infantil (35,39), pero su participación en el desarrollo de asma en edades mayores es discutida (9,36). El grupo de investigación de Sears en su estudio de seguimiento de niños con asma hasta la edad adulta, encuentran que una historia familiar de alergia no se asocia con la persistencia o reaparición de los síntomas de asma en la edad adulta (36). Del mismo modo Rhodes y cols., no encuentran significancia estadística al asociar el antecedente de asma en los padres con asma del adulto (9). Por su parte Kim y colaboradores, en su estudio con 2.467 personas adultas, seleccionadas aleatoriamente en una zona urbana, encuentran que una historia familiar de alergia constituye un factor de riesgo para asma del adulto (42).

2.7.2. Tabaquismo.

La inhalación del humo del tabaco se ha realizado desde hace muchos años, si bien los motivos que originan esta inhalación han cambiado con el tiempo. Mucho tiempo antes de que los europeos descubrieran al Nuevo Mundo, los indígenas americanos hacían uso del tabaco con fines ceremoniales y medicinales. Sus adivinos y sacerdotes aspiraban el humo por la boca, con auxilio de un largo tubo, para pronosticar los resultados de alguna empresa.

Los españoles lo llevaron al viejo continente y lo regresaron a la Nueva España con una forma nueva de uso (43).

Actualmente, de acuerdo a información vigente el tabaquismo constituye un problema de salud pública mayor (44-47). Algunos autores consideran que la inhalación del humo de tabaco es la forma más frecuente de exposición a un agente inhalante que genera efectos deletéreos para las vías respiratorias, y que tienen participación importante en el desarrollo o persistencia de los síntomas de asma en infantes (40,48).

La planta del tabaco es originaria de América, así lo señalan diversos escritos sobre la materia. En el diario del primer viaje de Cristóbal Colón a la América, con fecha 15 de octubre de 1492 a los tres días del desembarco en una de las islas Bahamas, se encuentra asentada una nota que dice: *“Fallé un hombre solo en una almadía y traía un poco de su pan, que sería tanto como el puño, y una calabaza de agua, y un pedazo de tierra bermeja,*

hecha en polvo y después amasada, y unas hojas secas, lo que debe de ser cosa muy apreciada entre ellos, porque ya me trujeron en San Salvador dellos en presente.....”

(49). Así mismo, muchos viajeros de aquel entonces dan cuenta de cómo los indígenas utilizaban ciertos artefactos en forma de hojas enrolladas (actualmente los habanos o puros) o unos tubos a manera de pipas. Francisco Hernández, escribió: *“Llaman tabacos a unos trozos de caña huecos perforados, de palmo y medio de largo, untados por fuera con polvo de carbón y llenos de yetl, de liquidámbar llamado por los indígenas xochiocótzotl y a veces de hierbas calientes y aromáticas.....”* (43).

Las semillas del tabaco fueron llevadas por fray Román Pane a España en 1518. Jean Nicot de Villemain, embajador de Francia ante la corte portuguesa, envió en 1560 a la reina madre de su país, Catalina de Medici, esta hierba codiciada, cuyas virtudes medicinales había comprobado en sí mismo. El uso del tabaco por la reina madre y el gran prior dio origen a los nombres: Nicotina, hierba de la reina o hierba del prior. Más aún del apellido Nicot se originó el nombre botánico “*Nicotiana tabacum*” y el del alcaloide “nicotina”.

Nicolás Monardes, médico sevillano, publicó los primeros dibujos de la planta del tabaco (50) estableció el género vegetal al que pertenece la planta del tabaco. Linneo (1707-1778), basándose en los órganos sexuales de la planta, la coloca en la familia de las solanáceas.

Los efectos del uso del tabaco, (favorables y desfavorables) han sido fuente de discusión desde hace muchos años. El doctor Francisco Hernández, (1571), en su obra “Historia natural de la Nueva España” con el título “Del picyetl o hierba yetl” escribió: *“Es el yetl una hierba de raíz corta, delgada y fibrosa de donde nacen tallos de cinco o más palmos de largo, vellosos, desordenados, estriados y lisos; hojas anchas, oblongas y hasta cierto punto parecidas a las del lampazo; flores semejantes a las del beleño que dejan, cuando caen, cápsulas llenas de semillas. Llamen los haitianos a esta planta tabaco, porque se mezclaba a los sahumeros, que igualmente llamaban tabaco. Algunos lo llaman hierba sagrada, y, otros nicociana. Sus propiedades son bien conocidas: las hojas puestas a secar, envueltas luego en forma de tubo e introducidas en cañutos o en canales de papel, encendidas por un lado, aplicadas por el otro a la boca o a la nariz, y aspirando el humo con boca y nariz cerradas para que penetre el vapor hasta el pecho, provocan admirablemente la expectoración, alivian el asma como por milagro, la respiración difícil y las molestias consiguientes”. “Se embota el sentido de las penas y trabajos, e invade por completo el ánimo como un reposo de todas las facultades, que podría llamarse una casi embriaguez”. “.....El polvo de las hojas, aspirado y tomado por la nariz, hace que no se sientan los azotes ni los suplicios de cualquier género, incrementa el vigor y fortalece el ánimo para sobrellevar los trabajos.... Pero los que toman la corteza en cantidad de lo que cabe en una cáscara de nuez, se embriagan de tal modo que caen de inmediato inconscientes y medio muertos. Los que recurren al auxilio del tabaco con más frecuencia de la que conviene se ponen descoloridos, con la lengua sucia y la garganta palpitante,*

sufren de ardor del hígado y mueren por caquexia e hidropesía; más los que lo usan moderadamente suelen liberarse de otras molestias” (47).

El padre Francisco Javier Clavijero S.J. en su obra “Storia antica del Messico” escribió un capítulo referente al “Uso del tabaco” que, entre otras consideraciones, menciona lo siguiente: *“Después de comer, usaban los señores conciliarse el sueño con el humo del tabaco. Tenía esta planta mucho uso entre los mexicanos, servíanse de ella para varios apósitos y la tomaban en humo por la boca y en polvo por las narices para evacuar la pituita de que abundaban. Para fumar metían en un pequeño tubo de madera o de caña la hoja de tabaco con la resina de liquidámbar y algunas hierbas cálidas y oloríferas. Recibían el humo apretando el tubo con la boca y tapándose con los dedos la nariz para que más fácilmente penetrase con la inspiración del aliento hasta el pulmón” (51).*

Por otra parte, fray Juan Navarro en su obra “Historia natural” hace una descripción del péciatl que dice *“...lo más que he visto es una planta con flor blanca mosqueada y otra flor amarilla, pero ambas muy parecidas, sin diferencia notable: ambas son calientes y secas en tercer grado cabal. El tabaco chupado, en puros, pipa o cigarro, provoca la linfa y ya se ve lo que aprovecha a la asma y pituitosa; corrige el aliento difícil, conforta la cabeza, induce el sueño, corrobora el estómago y sana el romadizo. Los aficionados a tomar su polvo por las narices dicen que les hace no sentir los trabajos de la vida....” (52).*

En España el tabaco fue usado inicialmente en las cortes. La utilización del tabaco tanto por la reina madre Catalina de Medici y el gran prior Francisco de Lorena, dio la pauta para poner de moda el fumar en esa época. Para dar una idea de la rápida difusión del uso del tabaco basta mencionar que en 1547 los soldados de Carlos V ya fumaban después de la victoria de Mühlberg en contra de las tropas del elector de Sajonia Juan Federico.

El fraile capuchino español Francisco de Ajofrín, en su “Diario de Viaje” (1763-1767), escribe lo siguiente: “...*El tabaco de hojas es otro abuso de la América. Lo fuman todos, hombres y mujeres. Hasta las señoritas más delicadas y melindrosas; y éstas se encuentran en la calle, a pie y en coche, con manto de puntas y tomando su cigarro. Como en España traen reloj colgando de la basquiña, aquí traen su cigarrera de plata o de oro y aun guarnecida con diamantes. La figura de la cigarrera es como un botecito pequeño de cuatro o cinco dedos de ato, y cuelga de una cadenita. En las visitas las señoras pasan varias veces una bandeja de plata con cigarros y un braserito (y los he visto muy pulidos) de plata o de oro con lumbre. Fuera de casa, sea en la calle o paseo, no se desdeñan ni señoras, ni señores, de sacar el eslabón y yesca para tomar el cigarro, y aunque estén delante de personas de mayor respeto. Y lo mismo cuando van a visitar a algún sujeto de carácter; en medio de la conversación sacan sus bolsas, donde traen el eslabón, pedernal y yesca; aunque en la casa de los criollos luego ofrecen al huésped su braserito, que siempre ésta prevenido con lumbre encima de la mesa, para que encienda el cigarro, y para este obsequio están advertidos los criados y criadas. Los religiosos y clérigos se encuentran también en la calle tomando su cigarro, habituándose desde niños a este vicio, y creo le*

aprenden, con otros, de las amas de leche, que aquí llaman chichiguas, y regularmente son mulatas o negras. Y como esta viciosa costumbre se ve autorizada con las personas del primer carácter, se comunica fácilmente a los que pasan de Europa, siendo su consumo exorbitante, pues apenas dejan el cigarro de la mano en todo el día, excepto el tiempo que están en la iglesia, cuyo lugar sólo esta exento de este vicio, pero no las sacristías”(53).

En el México independiente, en 1839, la Sra. Calderón de la Barca, esposa del primer representante diplomático español ante el gobierno de la república, escribía a propósito de una función teatral a la que había asistido: *“fumaba todo el patio, fumaban las galerías, fumaban los palcos y fumaba el apuntador de cuya concha salía una rizada espiral de humo, que daba a sus profecías un viso de oráculo délfico. La fuerza de la costumbre de fumar no podía ir más lejos”*. Describió también lo que vio una tarde en el paseo de Bucarelí: *“suelen salir, a veces, espirales de humo principalmente de los carruajes, hay que advertirlo, más anticuados y de los de alquiler. El fumar va pasando de moda entre las señoras de la aristocracia, y rara vez lo hacen en público, excepto las viejas o, por lo menos, las casadas. Es cierto que entre la clase media, jóvenes y viejas tragan el humo de sus cigarritos sin inmutarse; pero cuando una costumbre empieza a considerarse como vulgar es difícil que subsista en la próxima generación” (54,55).*

Actualmente, se considera que existen, en todo el mundo mil millones de personas que fuman (35,0% son hombres de países desarrollados y 50,0% en los países en desarrollo). 250 millones de mujeres son fumadoras (22,0% de países desarrollados y 9,0%

en vías de desarrollo). Se estima que para el año 2030 existirán dos mil millones de fumadores (56). De acuerdo a información vigente, en un estudio de población con más de 23.902 alumnos participantes, la prevalencia de fumadores adolescentes alcanza cifras hasta de 37,0%, con un mayor porcentaje de mujeres fumadoras en comparación con los varones (57). En otro estudio, en el cual participaron 5.247 adolescentes de 14 años de edad, la prevalencia fue de 11,7%, una vez más, el porcentaje mayor de fumadores perteneció al género femenino (12,3%) (58).

En México, la información generada en diversos trabajos de investigación ponen de manifiesto que el tabaquismo, al igual que en otros países, representa un problema de salud de grandes proporciones (59,60). Se sabe que cada 10 segundos una persona muere a causa de enfermedades relacionadas al tabaco, que es el responsable del 90,0% de los casos de cáncer pulmonar, del 75,0% de bronquitis crónica y enfisema y del 25,0% de enfermedades coronarias. En el siglo XX murieron 100 millones de personas por el consumo de tabaco y se pronostica que morirán 10 veces más en el siglo XXI (56,61).

El humo del tabaco afecta numeroso órganos y se le relaciona con diversas enfermedades, particularmente del sistema cardiovascular y pulmonar (62). Algunos de los mecanismos fisiopatológicos, aceptados, que originan algunas de las patologías relacionadas con el tabaco explican que la causa es del estrés oxidativo a que se someten los fumadores, por los radicales libres además de otras especies reactivas de oxígeno.

Un radical libre es una biomolécula que tiene una gran inestabilidad y alta reactividad, la cual, al colisionar con otra biomolécula le sustrae un electrón y la oxidan, perdiendo su función específica en la célula. Esto debido a que el radical libre tiene uno o más electrones no apareados. Entre los radicales libres destacan: radicales libres superóxido (O_2^-), hidroxilo (OH^-), peroxilo (ROO^\cdot) y el óxido nítrico (NO^\cdot) (63).

El proceso inflamatorio que acompaña al tabaquismo, en parte es debido a que durante la explosión respiratoria producida por los granulocitos durante su respuesta a la exposición de sustancias extrañas liberan: ión superóxido (H_2O_2), los radicales libres (hidroxilo y óxido nítrico) y el hipoclorito, además de otros muchos compuestos. Algunos de estos compuestos, como el superóxido, escapan a los tejidos vecinos, ahí se transforma en otro radical libre mucho más tóxico, hidroxilo (64).

Las especies reactivas de oxígeno originadas por el humo de tabaco, pueden provocar daño a proteínas esenciales, peroxidación lipídica, ruptura de cadenas en el ADN, modificación de sus bases, aumento intracelular anormal de Ca^{+2} libre y en algunos casos, apoptosis y necrosis celular (65).

El mecanismo que induce el desarrollo de enfisema y el distres en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, es un exceso de la actividad de la elastasa, el cual se genera porque el humo de tabaco inactiva al inhibidor de la Alfa-1 antitripsina, esta a su vez regula la actividad de la elastasa, enzima que degrada a las fibras elásticas. Algunos estudios, tanto

in vitro como in vivo, han mostrado una reducción de la actividad de la Alfa-1 antitripsina en fumadores en comparación con los no fumadores (66).

Por otro lado, la exposición al humo del tabaco genera una infiltración de neutrófilos en las vías aéreas, mediante una reacción en la que interviene un mecanismo dependiente de superóxido, el cual activa el factor NF-kappa B y la expresión de interleukina-8 (67,68).

Diversos trabajos de investigación documentan el riesgo aumentado que tienen los niños para desarrollar o exacerbar algunas patologías como el asma, bronquitis, neumonías e infecciones del oído medio, cuando son expuestos al humo de tabaco producido por los fumadores activos (5,36,69). Jaakkola y colaboradores, en su estudio tipo cohorte basado en el estudio de población “Maternal smoking in pregnancy, fetal development and childhood asthma”, realizaron un seguimiento durante siete años a 58.841 niños, y encontraron que el tabaquismo materno incrementa el riesgo de asma en los primeros 7 años de edad (70). Más aún, Radon y colaboradores en su estudio “Passive smoking exposure. A risk factor for chronic bronchitis and asthma in adults” muestran que al controlar la exposición al humo de tabaco se reduce el riesgo de síntomas respiratorios relacionados con asma independientemente de la exposición a otros contaminantes (71). Sin embargo, Rhodes y cols por su parte encuentran que la exposición pasiva al humo de tabaco antes de los 5 años de edad no se relaciona con asma en el adulto (9).

Uno de los sectores de la población donde existe mayor incidencia y prevalencia de fumadores son los adolescentes (46,47). La prevalencia reportada de tabaquismo en este grupo de edad, pone de manifiesto el problema de salud que este representa para los sistemas de salud. Hansen y colaboradores en su estudio de más de 23.902 estudiantes en edades de entre 15 a 20 años, encontraron que el 59,4% había fumado alguna vez en su vida y un 37,7% eran fumadores activos al momento del estudio (57). En otro orden de ideas, se ha demostrado que el tabaco constituye un factor de riesgo importante para desarrollo de ciertos tipos de cáncer como el de vías respiratorias, cavidad oral y laringe entre otros (72,73). Sin embargo, la información disponible acerca de la asociación entre tabaquismo activo y asma en adolescentes, es abundante pero controvertida (74-78).

Algunos grupos de investigación, como los de Zimlichman y los de Hansen, entre otros, encuentran que la prevalencia de fumadores activos es mayor en adolescentes asmáticos que aquellos que no sufren de asma. (57,74-76). Otros autores encuentran que el tabaquismo activo constituye un factor de riesgo para desarrollo de asma en un determinado género de este grupo de edad, pero no en el otro. Chen Yuen y cols., en su análisis de más de 17.605 participantes en “The National Population Health Survey in 1994-1995, todos ellos mayores de 12 años de edad, encontraron que el tabaquismo es asociado con una mayor prevalencia de asma en mujeres pero no en hombres (77). Larson por su parte identifica el tabaquismo en adolescentes como un factor de riesgo importante para síntomas de asma tanto para hombres como para las mujeres (78). En contraste con estos datos, otros

investigadores como Thomsen y cols. en su estudio “The incidence of asthma in young adults” no encuentran asociación entre tabaquismo y asma (12).

2.7.3. Obesidad.

En otro orden de ideas, a nivel mundial el sobrepeso y la obesidad son considerados los problemas nutricionales más frecuentes de nuestra época (79-82). En los Estados Unidos de Norteamérica la prevalencia de peso excesivo se ha incrementado en forma alarmante en la última década, se considera que 65,0% de los habitantes de ese país tienen sobrepeso o son obesos. Comparando el periodo de 1976-1980 con el de 1999-2000, la prevalencia de sobrepeso se incrementó en 40,0% (de 46,0% a 64,5%) y la prevalencia de obesidad se elevó un 110,0% (de 14,5% a 30,5%) (81). En México, de acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud del año 2006, el 71,9% de la población mayor de 20 años sufre de sobrepeso u obesidad. La distribución de acuerdo al sexo se encontró que la prevalencia de sobrepeso fue mayor en hombres (42,5%) que en mujeres (37,4%, 5pp mayor); en cambio la prevalencia de obesidad fue mayor en mujeres (34,5%) que en hombres (24,2%, 10 pp mayor). En el grupo de adolescentes, se encontró que uno de cada tres hombres o mujeres adolescentes tienen sobrepeso u obesidad (83).

El conocimiento actual acepta que el sobrepeso y la obesidad resultan de una interacción entre factores genéticos, ambientales, metabólicos y conductuales. El rápido incremento en el número de obesos sugiere que las influencias ambientales y conductuales

son más importantes que los cambios biológicos. La ingesta aumentada de nutrientes y el descenso en la actividad física, o una combinación de ambos, han conducido a un balance positivo de energía y un marcado incremento del peso en las personas. Sin embargo, de acuerdo al análisis de los resultados de varios estudios, el mecanismo íntimo que explique el incremento de la obesidad no está bien entendido (81,84,85).

Como se mencionó anteriormente, la obesidad constituye un problema para los sistemas de salud. La magnitud de este problema se puede percibir si consideramos que cerca de 300.000 muertes por año en los Estados Unidos de Norteamérica son atribuibles a la obesidad. Además, se ha documentado que la obesidad incrementa el riesgo para el desarrollo de ciertas patologías como diabetes mellitus tipo 2, cardiopatías, accidentes cerebrovasculares, cáncer, hipertensión arterial y enfermedades respiratorias (86). En los últimos años, el estudio de la asociación entre obesidad y asma, ha sido foco de atención de muchos investigadores, los resultados hasta ahora obtenidos no son concluyentes (87-90) Gilliland, en su estudio prospectivo con 3.792 participantes de entre 7 a 18 años de edad (1993 mujeres y 1799 varones) encontró que el sobrepeso y la obesidad incrementan el riesgo para asma en adolescentes, siendo este efecto mayor en varones y niños sin antecedentes de alergia (37). Chinn, por su parte, al desarrollar un proyecto de investigación usando el protocolo del ECRHS, en el cual se incluyeron 1500 hombres y 1500 mujeres con edades de los 20 a los 40 años de edad, encontraron que el índice de masa corporal e hiperreactividad bronquial se encuentran asociadas. Este grupo de investigadores no encontraron diferencias entre hombres y mujeres (91).

Camargo y colaboradores, en su estudio desarrollado con enfermeras “Nurses’ Health Study” encontraron una asociación positiva entre índice de masa corporal y asma de inicio del adulto. En contraparte, otros investigadores como Schachter, por ejemplo, documentan que la obesidad se asocia con una mayor prevalencia de sibilancias, asma diagnosticada y uso de medicamentos, pero que no hay evidencia de una asociación entre obesidad e hiperreactividad bronquial u obstrucción de las vías respiratorias (92). Este grupo de investigadores sugieren que los cambios anatómicos ocasionados por la obesidad en las vías respiratorias pudieran explicar el incremento de las sibilancias y la respiración corta, sin alterar el comportamiento de la vía aérea (92). Sin y colaboradores también encuentran que la obesidad se asocia con síntomas de asma reportados en forma personal, pero no con la obstrucción de las vías respiratorias, sugiriendo que otros mecanismos, más que la obstrucción de las vías aéreas, son responsables para disnea en los obesos y que el asma pudiera ser sobrediagnosticada en la población de obesos (93).

Tantisira y colaboradores, en su estudio en el cual incluyeron 1041 personas con asma, encontraron que un índice de masa corporal elevado se asocia con valores espirométricos alterados, pero no se asocia con síntomas de asma (90). Mishra y colaboradores, por su parte, en su estudio con 82.464 mujeres en edades de entre 15 a 49 años de edad, identifican la asociación entre obesidad y asma (94).

Algunos otros investigadores, como Gennuso y colaboradores mencionan una asociación inversa, en la que sugieren que los niños con asma son significativamente más

propensos a ser obesos. La asociación documentada entre asma y obesidad, por este grupo de investigadores fue independiente de género, edad y severidad de asma. Una posible hipótesis para explicar la influencia de asma sobre obesidad es debida a un menor desgaste de energía debido a los bajos niveles de actividad física (15).

Como se puede apreciar, de acuerdo a la información vertida, el asma en adolescentes representa un problema de salud de gran magnitud, diferente de acuerdo con la información vigente generada por autores de diversas partes del mundo, y las causas que expliquen su origen no son conocidas. Los resultados de estudios de la etiología de asma en adolescentes son discutibles, y hacen evidente la necesidad de realizar proyectos de investigación que clarifiquen la relación que existe entre algunos factores de riesgo y esta enfermedad, de ahí el interés de desarrollar el presente trabajo de investigación para determinar la asociación entre atopia familiar, tabaquismo pasivo o activo, obesidad y asma en una muestra representativa de la población de adolescentes que habiten en la zona conurbada Tampico-Madero-Altamira

3.- JUSTIFICACIÓN.

De acuerdo con la información más actualizada, en las dos últimas décadas, la prevalencia de asma en adolescentes se ha incrementado en forma alarmante a nivel mundial y las causas que expliquen este aumento de enfermos, no han sido satisfactoriamente aclaradas.

Según autores de diversos países, la prevalencia de asma diagnosticada en adolescentes es de 5,6% y la de síntomas de asma de 12,4%. En México, no se cuenta con información uniforme que documente realmente la magnitud del problema a nivel nacional, la prevalencia reportada por algunos investigadores es de 6,0%. En nuestra zona geográfica alrededor de Tampico, un 6,3% de adolescentes cuentan con diagnóstico de asma por un médico y 6,1% sufren síntomas relacionados con el asma.

Al revisar bibliografía actualizada sobre la etiología del asma en adolescentes, se percibe que los resultados de estudios de asociación entre atopia familiar, tabaquismo, obesidad y asma en adolescentes son muy controvertidos.

Actualmente, el tabaquismo es considerado un problema de salud pública mayor. A nivel mundial existen mil millones de personas que fuman (un 35,0% de los fumadores viven en países desarrollados y un 50,0% en los países en vías de desarrollo). De todo ese colectivo, aproximadamente 250 millones de fumadores son mujeres (22,0% en países

desarrollados y 9,0% en países en vías de desarrollo). Se estima que para el año 2030 existirán dos mil millones de fumadores.

En un estudio de población con 23.902 alumnos participantes, la prevalencia de fumadores adolescentes alcanzó cifras hasta de 37,0%, con un mayor porcentaje de mujeres fumadoras en comparación con los varones. En otro estudio, en el cual participaron 5247 adolescentes de 14 años de edad, la prevalencia fue de 11,7%, y una vez más, el porcentaje mayor de fumadores perteneció al género femenino (12,3%). Llama la atención que en ambos estudios, los adolescentes asmáticos fumaban más en comparación con los sanos. En México, al igual que en otros países, el tabaquismo representa un problema de salud de grandes proporciones. En nuestra medio la prevalencia de adolescentes fumadores es del 2,9%.

La magnitud del problema que el tabaquismo representa actualmente se puede percibir si consideramos datos como que cada 10 segundos una persona muere a causa de enfermedades relacionadas al tabaco o que el hábito de fumar es el responsable del 90,0% de los casos de cáncer pulmonar, 75,0% de las bronquitis crónicas y enfisemas, ó del 25,0% de enfermedades coronarias.

En otro orden de ideas, a nivel mundial el sobrepeso y la obesidad, son considerados los problemas nutricionales más frecuentes de nuestra época. En los Estados Unidos de Norteamérica la prevalencia de peso excesivo se ha incrementado de forma alarmante en la

última década, se considera que 65,0% de los habitantes de ese país tienen sobrepeso o son obesos. Comparando el periodo de 1976-1980 con 1999-2000, la prevalencia de sobrepeso se incrementó en 40,0% (de 46,0% a 64,5%) y la de obesidad se elevó 110,0% (de 14,5% a 30,5%). En México, de acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud del año 2006, el 71,9% de la población mayor de 20 años sufre de sobrepeso u obesidad. Utilizando el criterio de la OMS, la prevalencia de la suma de sobrepeso y obesidad aumentó de 34,5% en 1988 a 61,0% en 1999 (25.5 pp, 2.4 pp/año) y a 69,3% en 2006 (8,3 pp respecto de 1999, 1,4 pp/año). En el grupo de adolescentes, los resultados de la ENSANUT 2006 muestran que uno de cada tres hombres o mujeres adolescentes tienen sobrepeso u obesidad. Comparando estos resultados con los obtenidos en 1999 se observa un incremento de sobrepeso de 21,6% a 23,3% (7,8%) y de obesidad de 6,9% a 9,2% (33,3%). En la zona conurbana Tampico-Madero-Altamira 13,1% de los adolescentes son obesos y 42,9% tienen sobrepeso

Está mundialmente aceptado que el sobrepeso y la obesidad son factores de riesgo importantes para el desarrollo de patologías como diabetes mellitus tipo 2, cardiopatías, accidentes cerebrovasculares, cáncer, hipertensión arterial y enfermedades respiratorias. En los últimos años, la asociación entre obesidad y asma, ha sido foco de atención de muchos investigadores, pero los resultados hasta ahora obtenidos no son concluyentes.

Como se puede apreciar, el tabaquismo pasivo o activo y la obesidad constituyen problemas de salud que favorecen el desarrollo de otras patologías, sin embargo su asociación con asma en adolescentes necesita ser clarificada.

4.- OBJETIVOS.

Nuestro estudio intenta determinar si podemos clarificar la relación entre algunas situaciones de riesgo y la presencia de asma en adolescentes, enfermedad cuya prevalencia va aumentando de forma alarmante. El objetivo general consiste en determinar si existe asociación entre atopía familiar, exposición a humo de tabaco, tabaquismo activo, obesidad y asma en adolescentes.

Para ello vamos a estudiar una muestra representativa de adolescentes de la zona conurbana Tampico Madero Altamira, para:

- Determinar la prevalencia de asma, tabaquismo, sobrepeso y obesidad en adolescentes.
- Estratificar por sexo la prevalencia de asma, tabaquismo, sobrepeso y obesidad en adolescentes.
- Correlacionar las distintas variables.

5.- MATERIAL Y MÉTODOS.

5.1. Diseño del estudio.

Se realizó un estudio de población para determinar la prevalencia de asma y sus factores asociados. Se incluyeron pacientes asmáticos y sanos, de 13 a 18 años de edad, que acudían a escuelas secundarias y preparatorias de un área urbana del Noreste de México. Esta zona se encuentra situada en la región sur del estado de Tamaulipas, sobre el litoral del Golfo de México, a 542 km al noreste de la Capital Mexicana y comprende las ciudades de Tampico, Ciudad Madero y Altamira. Las tres ciudades comparten un área de 1.492,7 km² y cuentan con una población de 605.431 habitantes.

El comité ético del Hospital General Regional No.6 del IMSS y de la Facultad de Medicina de Tampico, de la Universidad Autónoma de Tamaulipas, México, revisó el proyecto de investigación y dio su conformidad. Los adolescentes participantes en el estudio fueron colectados, a través de uno de los programas de servicio que presta la Facultad de Medicina de Tampico a la comunidad. El equipo de salud que trabaja con la comunidad esta integrado por médicos generales, especialistas (alergólogos, dermatólogos, epidemiólogos), odontólogos, enfermeras, educadores y estudiantes de licenciatura de la carrera de medicina y egresados realizando su servicio social. Para la realización de este estudio, se solicitó permiso de las autoridades educativas correspondientes a la zona conurbana Tampico-Madero-Altamira.

Se solicitó y se obtuvo consentimiento informado, oral y por escrito, de los padres o tutores legales de los adolescentes participantes en el estudio.

De esta manera, se contó con información fiable referente al número y localización de las inspecciones escolares de la zona, cantidad y ubicación de las escuelas que supervisa cada inspección, número de turnos escolares, grupos y cantidad de alumnos inscritos en cada uno de ellos. Las escuelas y alumnos participantes en el estudio se seleccionaron mediante la técnica de muestreo aleatorio simple. En cada una de las escuelas seleccionadas se solicitó una lista con los nombres de alumnos inscritos, sobre la que de nuevo se realizó una selección de alumnos mediante el sistema de números aleatorios.

Para el registro de la información, se construyó un cuestionario basado en el instrumento utilizado en “The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)” y en “The European Community Respiratory Health Survey (ECRHS)”. Los programas, ISAAC y ECRHS fueron desarrollados para darles mayor validez a los estudios epidemiológicos sobre asma y rinitis alérgica (95,96).

Para determinar el nivel de comprensión de las preguntas contenidas en el cuestionario construido se realizaron dos estudios piloto, cada uno con 15 días de diferencia, en el que se entrevistaron a 50 adolescentes, confirmando que resultaba completamente entendible por la población adolescente.

A través de este cuestionario, se registró información de los participantes, recogiendo datos de: Edad; sexo; estatura; peso; índice de masa corporal (IMC); práctica deportiva (clase y frecuencia); número de horas al día que ve televisión o que utiliza el Internet; antecedentes familiares de enfermedades alérgicas; presencia de fumadores dentro del hogar (si era fumador activo, frecuencia y edad de inicio); asma actual (síntomas de asma, severidad y tratamiento); historia personal de alergia.

Construido y validado el cuestionario mediante la aplicación del mismo instrumento en dos estudios pilotos, se capacitó a los encuestadores para la correcta captura de la información, sobre todo en lo referente al diagnóstico de asma, y de otras variables consideradas en el estudio.

VARIABLE DEPENDIENTE: Asma del adolescente

Definición conceptual.-Inflamación crónica de las vías aéreas en la que desempeñan un papel destacado determinadas células y mediadores. Este proceso se asocia a la presencia de hiperrespuesta bronquial que produce episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos, particularmente durante la noche o la madrugada. Estos episodios se asocian generalmente con un mayor o menor grado de obstrucción del flujo aéreo a menudo reversible de forma espontánea o con tratamiento.

Definición operacional (para estudios epidemiológicos).- Patología que se caracteriza por la presencia de pillido en el pecho, accesos de tos de predominio nocturno, paroxismos de disnea con dificultad para hablar, interrupción del sueño o la actividad física rutinaria.

VARIABLES INDEPENDIENTES:

A) Atopia familiar:

Definición conceptual.- La presencia de una historia de familiares, en primera línea, que padezcan alguna enfermedad alérgica reconocida por la OMS.

Definición operacional: Será considerado positivo si el padre y/o la madre del participante sufren de asma, rinitis o alergia a medicamentos.

B) Tabaquismo:

Definición conceptual.- Aspirar y despedir el humo de tabaco, si es fumador activo. Aspiración en forma involuntaria de humo de tabaco despedido por otra persona que fuma, para el fumador pasivo.

Definición operacional.- Para el fumador activo la misma

En el caso del fumador pasivo adolescente se considera que aspira el humo de tabaco en forma involuntaria por la presencia de un fumador activo en su hogar.

5.2. Determinación de las variables.

La OMS diferencia tres periodos de la adolescencia: Preadolescencia de los 10-14 años de edad; adolescencia propiamente dicha de los 14 a los 18 años y la adolescencia tardía de los 19 a los 24 años de edad. Para los objetivos de nuestro estudio incluiremos a jóvenes en edades de 13 a 18 años.

La estatura se obtuvo utilizando un estadímetro. La medición se realizó estando la persona descalza, manteniendo la cabeza en posición neutra, con el cuello, columna y rodillas en extensión fisiológica y las plantas de ambos pies totalmente apoyadas en una superficie horizontal.

Para pesar a los adolescentes se utilizó una báscula de plataforma, calibrada antes de cada medición. El pesaje se realizó vistiendo el mínimo de ropa, permaneciendo en estado erecto y relajado. El peso se redondeó hasta los 100 gramos más cercanos.

El IMC se calculó dividiendo el peso expresado en kilogramos, entre la estatura elevada al cuadrado y expresada en metros ($IMC=Kg/m^2$).

Basado en lo señalado por la OMS, los adolescentes fueron clasificados de obesos cuando su IMC fue superior a 30. (97)

Atopia familiar

La atopia de los padres del adolescente se consideró positiva cuando el padre o la madre de los participantes tenían antecedentes de asma o rinitis alérgica.

Padres fumadores.

La presencia de padres que fuman fue documentada por la respuesta a la pregunta: Quien de tus padres fuma en casa? Las opciones fueron: a) Mi padre fuma; b) Mi madre fuma; c). Mi padre y mi madre fuman, y d) Ninguno de mis padres fuman. El tabaquismo de los padres fue considerado positivo cuando al menos uno de los padres de los adolescentes era fumador. Esta variable independiente fue codificada como: 1. Tabaquismo parental, y 0. No tabaquismo parental.

Tabaquismo activo.

La medida de esta variable fue obtenida de acuerdo a la respuesta de los participantes a las siguientes preguntas:

A) Tu fumas? Las opciones de respuesta fueron (Si, al menos un cigarrillo al día/ Si, pero menos de un cigarrillo a la semana/ Si, al menos un cigarrillo por mes/ Si, pero solo en ocasiones especiales/ No, yo no fumo.

B) Has fumado anteriormente? Las opciones fueron (No, Yo nunca he fumado/ Si, yo fume un cigarrillo para probar, pero no he fumado en los últimos 6 meses/ Si, pero lo deje hace más de 12 meses.

Basados en la definición usada en la Encuesta Nacional de Salud México 2002, (98), nosotros consideramos un fumador activo cuando los adolescentes al tiempo de la entrevista reportaban ser fumadores independientemente del patrón de consumo. Esta variable independiente fue codificada como: 1. fumador, 0. No fumador.

Asma actual.

Para establecer el diagnóstico de asma, nosotros incluimos las siguientes preguntas:

1. Has presentado un pitido en el pecho alguna vez en tu vida?
2. En los últimos 12 meses, ¿Has presentado un pitido en el pecho?
3. En los últimos 12 meses, has tenido accesos de tos seca por la noche sin haber tenido gripe o una infección en el pecho?

La presencia de pitido durante los últimos 12 meses y una historia de pitido en el pasado fue considerada evidencia de asma actual. Esta variable fue dicotomizada como 1. asma presente, 0. asma ausente.

Adicionalmente, los adolescentes fueron cuestionados acerca de si ellos habían sido diagnosticados con asma por algún doctor y sobre el tipo de medicamentos que ellos estuvieran usando. Nosotros revisamos los medicamentos administrados para asma y los clasificamos como esteroides inhalados u orales, broncodilatadores u otro tipo de medicamento.

Se consideró que los adolescentes sufrían síntomas de asma si respondían afirmativamente a la pregunta “En los últimos 12 meses, has tenido accesos de tos seca por la noche sin haber tenido gripe o una infección en el pecho?” Se determinó elegir este síntoma porque en otros estudios epidemiológicos ha mostrado tener una mayor sensibilidad para el diagnóstico de asma en comparación con otros síntomas (99).

5.3. Análisis estadístico.

Los datos se analizaron usando el paquete estadístico SPSS 10,0. Nosotros utilizamos variables dicotómicas (SI y NO), para indicar la presencia o ausencia de una característica. Se han utilizado frecuencias simples y medidas de tendencia central (medias y desviación estándar). Una tabla de contingencia de 2x2, (χ^2 , OR, y 95% IC) fue utilizada para determinar el riesgo de asma, o síntomas de asma por: atopia familiar, tabaquismo pasivo o activo, y obesidad. Nosotros utilizamos prueba binomial para identificar las diferencias en proporciones de las variables dicotómicas. Se realizó análisis de regresión logística, usando backward eliminación, para determinar la asociación entre asma actual y las variables independientes: atopia familiar, tabaquismo pasivo o activo, y obesidad. Cualquier valor de $p < 0,05$ fue considerado significativo.

6.- RESULTADOS.

6.1. Datos de la población total estudiada y su distribución de acuerdo al sexo.

Se estudiaron un total de 4003 adolescentes, 1967 varones, lo que constituye el 49,1% de la muestra, y 2036 mujeres, el 50,9%. La media de edad rondaba los 14,3 años, $14,24 \pm 1,47$ para los muchachos y $14,34 \pm 1,57$ para las adolescentes. (Tabla 1).

MUESTRA	HOMBRES	MUJERES
Número de individuos (n=4003)	1967	2036
Porcentaje	49,1%	50,9%
Media edad en años (14,29±1,52)	$14,24 \pm 1,47$	$14,34 \pm 1,57$

Tabla 1. Datos de la muestra poblacional.

En la Tabla 2 puede verse el resumen medio de los datos antropométricos evaluados a todos los adolescentes que participaron del estudio, con valores medios de peso, estatura e índice de masa corporal (IMC) que resultaron dentro de los estándares para este segmento de población. Los valores de peso muestran una dispersión mucho más amplia, desviaciones estándar grandes, que los datos de estatura.

MEDIDAS	HOMBRES	MUJERES
Peso (Kilogramos) (53,77±14,55)	55,70 ± 15,97	51,90 ± 12,75
Estatura (metros) (1,58±0,10)	1,59 ± 0,12	1,56 ± 0,02
IMC (Kg/m ²) (21,55±5,05)	21,86 ± 5,32	21,25 ± 4,76

Tabla 2. Datos antropométricos de la muestra poblacional.

Los valores del IMC nos permiten distinguir el estado nutricional de los componentes del estudio y así, se dividieron en normales hasta IMC de 25 kg/m², con sobrepeso a los que tenían IMC entre 25 y 30 kg/m² y obesos a los que presentaron IMC superior a 30 kg/m². En la Tabla 3 puede verse la distribución. Resulta significativo que más de la mitad de la población tenga un exceso de peso respecto a su estatura, IMC superior a 25. El sobrepeso afectó más a mujeres (43,4%) que en los hombres (42,3%).

ESTADO NUTRICIONAL	HOMBRES		MUJERES	
	n	%	n	%
IMC normal (n=1761; 44,0%)	825	41,9	936	46,0
Sobrepeso (n=1717; 42,9%)	833	42,3	884	43,4
Obesidad (n=525; 13,1%)	309	15,7	216	10,6

Tabla 3. Datos nutricionales y clasificación de sobrepeso y obesidad en la muestra poblacional.

Se encontró antecedentes de historia de atopia familiar en 1327 adolescentes, lo que significa que el 30,2% de los chicos y el 36,0% de las chicas tenían antecedentes de alergia en la familia. La madre era la persona que presentaba una mayor proporción de antecedentes de alergia, 19,6%, frente al 13,6% del padre.

Un 21,5% de los participantes anotaron haber convivido con fumadores dentro del hogar durante su desarrollo infantil. El padre se identificó como el que fuma con mayor frecuencia (58,74%). Anotaron ser fumadores activos, 116 adolescentes participantes en el proyecto. En este estudio los varones tenían una mayor incidencia de tabaquismo, 3,3%, que las mujeres, 2,6%. Véase Tabla 4.

HISTORIAL	HOMBRES		MUJERES	
	n	%	n	%
Historia familiar de alergia (n=1327; 33,2%)	594	30,2	733	36,0
Fumadores en el hogar (n=861; 21,5%)	443	22,5	418	20,5
Tabaquismo activo (n=116; 2,6%)	64	3,3	52	2,6

Tabla 4. Datos de historia familiar y hábitos de tabaquismo en la muestra poblacional.

De acuerdo a los criterios de este estudio 253 adolescentes, un 6,3%, eran asmáticos, y 245, un 6,1%, sufrían de síntomas de asma. En la tabla 5 se muestran estos datos estratificados por sexo. En el estudio se registró un ligero predominio de las mujeres, tanto en los adolescentes que anotaron sufrir síntomas de asma, como en los que consignaron emplear inhaladores con broncodilatadores.

ASMA	HOMBRES		MUJERES	
	n	%	n	%
Asma actual (n=253; 6,3%)	126	6,4	127	6,2
Síntomas de asma (n=245; 6,1%)	91	4,6	154	7,6
Uso de inhalador broncodilatador (n=473; 11,8%)	211	10,7	262	12,9

Tabla 5. Datos referentes al asma, síntomas y tratamiento de asma en la muestra poblacional.

6.2. Datos de la población total estudiada ordenados en un grupo de adolescentes con asma y otro sin asma.

La población total estudiada se dividió en dos grupos: el de casos, con 253 adolescentes enfermos de asma y el control, con jóvenes sin asma, los 3750 restantes. En la Tabla 6 se comparan ambos grupos de acuerdo a sus parámetros demográficos y antropométricos.

MUESTRA	ASMA	CONTROLES
Número de individuos	253	3750
Media edad (años)	14,06 ± 1,39	14,31 ± 1,52
Peso (kilogramos)	55,23 ± 14,14	53,67 ± 14,57
Estatura (metros)	1,58 ± 0,91	1,58 ± 0,10
IMC (Kg/m ²)	21,98 ± 12,7	21,52 ± 5,07

Tabla 6. Datos de la muestra poblacional ordenados en casos y controles.

En la tabla 7 se anotan los datos de IMC de los casos y de los controles participantes. El porcentaje de obesos fue mayor en los grupos de enfermos de asma (18,2%). La obesidad se identificó con mayor frecuencia en varones (15,7%), en comparación con las mujeres (10,6%). La Figura 1 muestra los datos como histogramas de frecuencia para una comparación más intuitiva.

ESTADO NUTRICIONAL	ASMA		CONTROLES	
	n	%	n	%
IMC normal	100	39,5	1661	44,3
Sobrepeso	107	42,3	1610	42,9
Obesidad	46	18,3	479	12,8

Tabla 7. Datos nutricionales y clasificación de sobrepeso y obesidad en la muestra, diferenciando entre el grupo problema y el control.

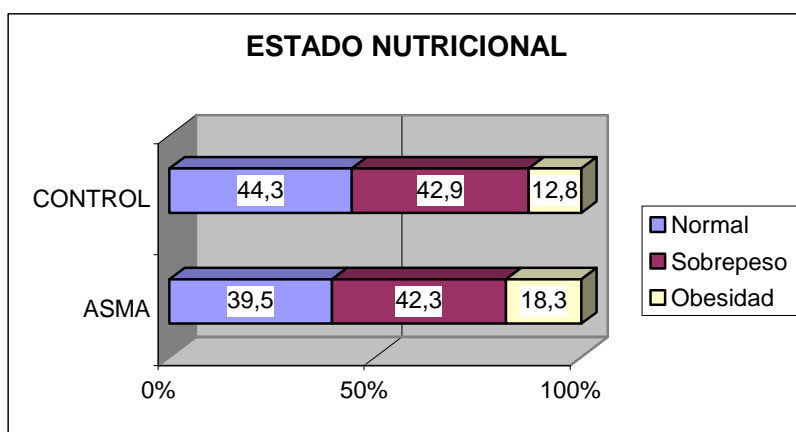


Figura 1. Datos porcentuales de estado nutricional.

En la tabla 8 se muestra la relación de la atopía familiar y el tabaquismo, tanto activo como pasivo, con el asma en adolescentes. La Figura 2 muestra los mismos datos en forma de histograma. En el grupo de pacientes con asma había una mayor proporción de casos de alergia familiar (44,7% frente a 32,4%), fundamentalmente rinitis alérgica y asma, y una mayor proporción de tabaquismo pasivo (29,6% frente a 21,0%). Incluso el porcentaje de fumadores activos fue mayor en el grupo de enfermos (3,6%) que en el de sanos (2,9%).

HISTORIAL	ASMA		CONTROLES	
	n	%	n	%
Historia familiar de alergia	113	44,7	1214	32,4
Fumadores en el hogar	75	29,6	786	21,0
Tabaquismo activo	9	3,6	107	2,9

Tabla 8. Datos de historia familiar y hábitos de tabaquismo segregados en diagnosticados de asma frente a controles.

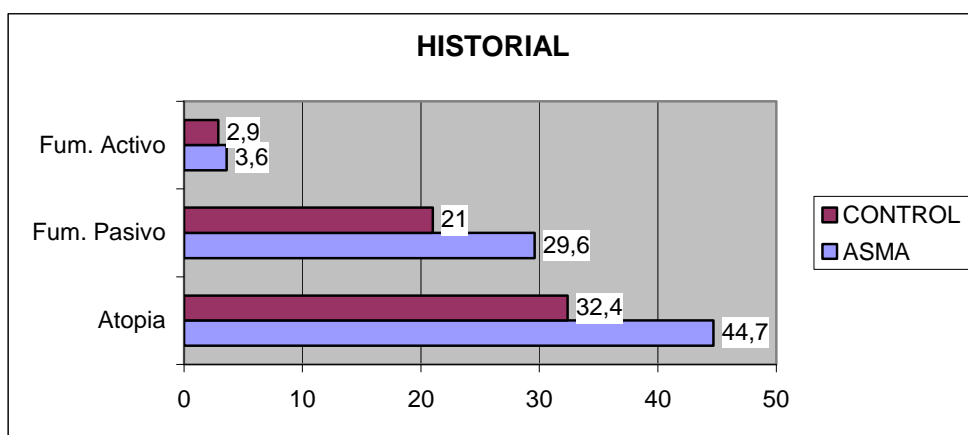


Figura 2. Histograma de porcentaje de población con historia familiar de atopia y antecedentes de tabaquismo.

En la Tabla 9 y en la Figura 3 se muestran datos de síntomas de asma, referidos por los pacientes como accesos de tos seca nocturna, y de utilización de los servicios médicos hospitalarios en el último año.

HISTORIAL MÉDICO	ASMA		CONTROLES	
	n	%	n	%
Síntomas de asma.	78	30,8	167	4,5
Uso de servicio hospitalario.	67	26,5	116	3,1

Tabla 9. Datos referentes a historial médico de asma versus controles.

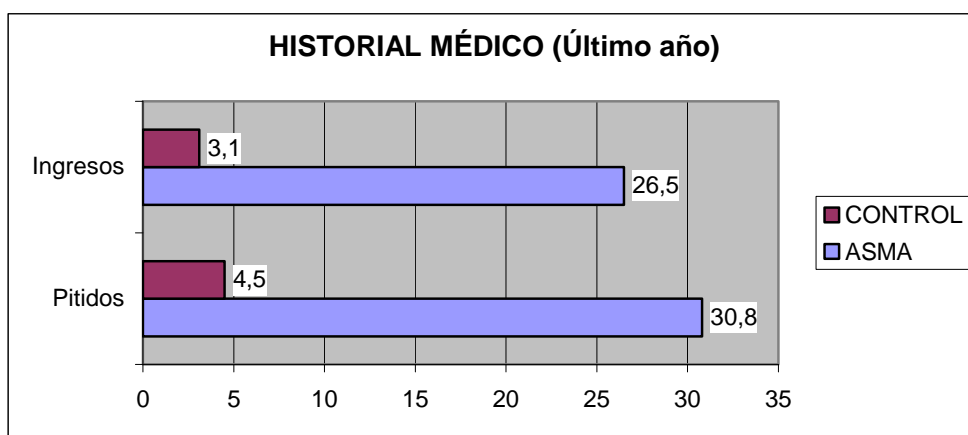


Figura 3. Datos de síntomas de asma y necesidad de ingreso hospitalario en los grupos de asma y control durante el último año.

6.3. Determinación de la asociación entre atopia familiar, exposición al humo de tabaco, tabaquismo activo, obesidad y el diagnóstico de asma en el adolescente.

Entre los adolescentes con asma era mayor el porcentaje de los que tenían historia de atopia familiar (un 8,5% frente al 5,2%). Se observó que el antecedente familiar de alergia se asocia con el asma en adolescentes (OR ajustada=1,69; IC95% 1,30-2,18; $p < 0,01$), determinado por regresión logística con ajuste para exposición al humo de tabaco, tabaquismo activo y obesidad.

El porcentaje de los adolescentes con asma fue mayor en el grupo que refirieron convivir con fumadores en el hogar (8,7%) en comparación con aquellos adolescentes con asma que no estaban expuestos al humo de tabaco en el hogar (5,7%). De acuerdo a los resultados, la presencia de fumadores dentro del hogar se asocia al asma en adolescentes (OR ajustada=1,56; IC95% 1,18-2,08; <0,01), determinado por regresión logística con ajuste para atopia familiar, tabaquismo activo y obesidad.

Un porcentaje ligeramente mayor de adolescentes con asma se encontró en el grupo de jóvenes que fuman (7,8%) en comparación con aquellos que no fuman (6,3%). En nuestro estudio el tabaquismo activo no se asocia con asma (OR ajustada=1,11; p= 0,751), determinado por regresión logística con ajuste para atopia familiar, exposición al humo de tabaco y obesidad. .

De los adolescentes con asma el 8,8% fueron obesos contra el 6,0% de los jóvenes con asma y no obesos. El análisis muestra que la obesidad en adolescentes se encuentra asociada con el asma (OR ajustada=1,56; IC95% 1,12-2,99, p=<0,001), determinado por regresión logística con ajuste para atopia familiar, exposición al humo de tabaco y tabaquismo activo.

En la tabla 10 se muestran los resultados del análisis de regresión logística para determinar la asociación de la atopia familiar, exposición al humo de tabaco, tabaquismo activo, obesidad y asma en adolescentes.

	CASOS (253)		CONTROLES (3750)		SIGNIFICANCIA	
	n	%	n	%	OR* (95%IC)**	P***
Familia alérgica (+)	133	8,5	1214	91,5	1,69(1,30-2,18)	< 0,001
Familia alérgica (-)	140	5,2	2536	94,8		
Fumadores casa (+)	75	8,7	786	91,3	1,56 (1,18-2,08)	< 0,001
Fumadores casa (-)	178	5,7	2964	94,3		
Tabaquismo (+)	9	7,8	107	92,2	1,11 (0,55-2,25)	0,751
Tabaquismo (-)	244	6,3	3643	93,7		
Obesidad (+)	46	8,8	479	91,2	1,56 (1,12-2,19)	< 0,001
Obesidad (-)	207	6,0	3271	94,0		

(+), Adolescentes con la presencia del factor; (-) adolescentes sin la presencia del factor.

*OR ajustado; ** Intervalo de confianza 95%; ***valor p

Tabla 10.- Correlación entre atopía familiar, exposición pasiva o activa al humo de tabaco y obesidad con la presencia de asma en adolescentes.

6.4. Determinación de la asociación entre atopia familiar, exposición al humo de tabaco, tabaquismo activo, obesidad y la aparición reciente de síntomas de asma en adolescentes.

Un porcentaje mayor de adolescentes con síntomas de asma se registró entre aquellos que refirieron tener una historia familiar de alergia (8,7%) en comparación con aquellos sin historia de atopia familiar (4,8%). El análisis muestra que la atopia familiar se asocia con asma en adolescentes (OR ajustada= 1,88; $p < 0,001$), determinado por regresión logística con ajuste para exposición al humo de tabaco, tabaquismo activo y obesidad.

El porcentaje de adolescentes con síntomas de asma fue mayor entre aquellos que convivían con fumadores dentro del hogar (9,9%) en comparación con aquellos que no estaban expuestos al humo de tabaco en casa (5,1%). De acuerdo al análisis la presencia de fumadores dentro del hogar tiene efecto sobre síntomas de asma (OR ajustada= 1,97; $p < 0,001$), determinado por regresión logística con ajuste para tabaquismo activo y obesidad.

La prevalencia de adolescentes con síntomas de asma se registro entre aquellos que fuman (10,1%) comparativamente con los jóvenes con síntomas de asma que no fuman (6,0%). El resultado del análisis de regresión logística muestra que, ajustado con las variables atopia familiar, exposición al humo de tabaco y obesidad, el tabaquismo activo no se asocia con síntomas de asma en los adolescentes (OR ajustada =1,61; p= 0,013).

En nuestro estudio, la prevalencia de adolescentes con asma fue igual entre aquellos que son obesos (6,1%) y los que no son obesos (6,1%). Controlado por el efecto del antecedente familiar de alergia, exposición al humo de tabaco y el tabaquismo activo; la obesidad no se encuentra asociada con los síntomas de asma en adolescentes (OR ajustada= 1,02; p=0,900).

En la tabla 11 se muestran los resultados del análisis de regresión logística para determinar la asociación de la atopia familiar, exposición al humo de tabaco, tabaquismo activo, obesidad y síntomas de asma en adolescentes.

	CASOS (245)		CONTROLES (3758)		SIGNIFICANCIA	
	n	%	n	%	OR* (95%IC)**	P***
Familia alérgica (+)	116	8,7	1211	91,3	1,86 (1,43-2,42)	< 0,001
Familia alérgica (-)	129	4,8	2547	95,2		
Fumadores casa (+)	85	9,9	776	90,1	1,97 (1,49-2,60)	< 0,001
Fumadores casa (-)	160	5,1	2982	94,9		
Tabaquismo (+)	12	10,1	104	87,7	1,61 (0,86-3,01)	0,131
Tabaquismo (-)	233	6,0	3654	94,0		
Obesidad (+)	32	6,1	493	93,9	1,02 (0,69-1,50)	0,900
Obesidad (-)	213	6,1	3265	93,9		

(+), Adolescentes con la presencia del factor; (-) adolescentes sin la presencia del factor. *OR ajustado; ** Intervalo de confianza 95%; ***valor p

Tabla 11.- Correlación entre atopia familiar, exposición pasiva o activa al humo de tabaco y obesidad con la aparición reciente de síntomas relacionados con asma en adolescentes.

7.- DISCUSIÓN.

Desde hace mucho tiempo, la utilización de cuestionarios para recabar información en proyectos de investigación, ha permitido explorar la epidemiología de enfermedades respiratorias, tal es el caso del ISAAC y el ECRHS (4, 39). Sin embargo, la información documentada a través de la autoaplicación de este tipo de cuestionarios, debe de ser valorada con cautela, por la posibilidad de que los datos anotados sean inexactos o están sesgados (38, 100, 101).

7.1. Limitaciones del estudio.

Este estudio posee algunas limitaciones que deben de ser consideradas al momento de interpretar los resultados. La información generada en este estudio ha sido obtenida a través de la aplicación de un cuestionario autoadministrado. Los datos corresponden a una muestra de adolescentes que se encuentran inscritos en un curso formal en escuelas de nivel secundaria o preparatoria, en consecuencia, esta información no puede ser generalizada a la población en general. En México, aproximadamente el 30% de los adolescentes en edad de los 13 a 18 años no se encuentran inscritos en ningún curso formal de nivel secundaria, preparatoria o universitario. (83,98)

Para el registro de la información, se creó un cuestionario basado en los utilizados en los proyectos ISAAC y el ECRHS. La solidez de los resultados del presente estudio, radica en que se capacitó a todos los encuestadores participantes para

que los criterios fueran uniformes en el momento de recoger la información sobre aspectos demográficos y conductuales, realizar la exploración física y la de obtener medidas antropométricas adecuadas. Así mismo, se unificaron los criterios para identificar a los adolescentes con diagnóstico de asma establecida por un médico y/o síntomas de asma. Sin embargo, es importante mencionar que, aunque los autores tuvieron sumo cuidado en identificar a los casos participantes, de acuerdo a los criterios establecidos en el estudio, el diagnóstico de asma no se confirmó mediante espirometría o pruebas de provocación bronquial. Además, la prevalencia de tabaquismo registrada esta basada en lo declarado por los participantes en el estudio, ninguna prueba objetiva de tabaquismo como la determinación de dióxido de carbono fue realizada.

7.2. Atopia familiar y asma

Numerosos trabajos de investigación muestran que el antecedente familiar de alergia constituye un factor de riesgo importante para desarrollo de asma infantil. La asociación entre atopia familiar y asma en adolescentes es controvertida. Algunos autores como Sears y cols (36) encuentran que, una historia familiar de alergia incrementa el riesgo para asma en personas mayores. En cambio, Rhodes y cols (9) no identifican esta asociación. Resultados de investigaciones recientes, señalan que algunos factores genéticos comunes para la obesidad y el asma, pueden explicar la asociación entre estos trastornos (90).

Nuestros resultados avalan la hipótesis de que una historia familiar de alergia incrementa el riesgo de asma. Los adolescentes, incluidos en este estudio que presentan historia familiar de alergia tienen un riesgo 1,69 (IC 95% 1,30-2,18; $p < 0,001$) mayor de presentar asma y 1,86 (IC 95% 1,43-2,42; $p < 0,001$) veces más probabilidades de presentar síntomas de asma que el grupo control. Valga mencionar que en nuestro estudio fue mayor el porcentaje de adolescentes obesos con asma que tenían historia familiar de alergia, (18,6%) en comparación con aquellos cuyos padres no presentaban enfermedades alérgicas (17,7%).

7.3. Tabaquismo pasivo y asma

La inhalación involuntaria o voluntaria de humo de tabaco constituye un factor de riesgo importante para el desarrollo de enfermedades respiratorias. Su efecto ha quedado documentado en diversas investigaciones (102). La exposición pasiva al humo de tabaco ha sido asociada con desarrollo de asma infantil (35). En cambio, se discute su relación con el asma en adolescentes (9,77). Los resultados de nuestro estudio, a diferencia de los de Rhodes y cols (9), muestran asociación entre presencia de fumadores en el hogar de los adolescentes y asma, ($p < 0,001$) y síntomas de asma ($p < 0,001$).

7.4. Tabaquismo activo y asma

En cuanto al tabaquismo activo, actualmente constituye un problema de salud de gran magnitud en adolescentes. No se ha aclarado de forma satisfactoria la asociación existente entre tabaquismo activo y asma en adolescentes. Algunos autores, como Chen y cols (77) entre otros, solo encuentran asociación entre tabaquismo y asma en mujeres (78), mientras que otros investigadores no identifican ninguna relación (12). Somos conscientes del reducido número de adolescentes que anotaron ser fumadores en el presente estudio, (prevalencia 2,9%), en comparación con la información aportada por otros autores como, Annesi-Maesano (11) (prevalencia de fumadores 9,3%). Por lo tanto, este sesgo de selección debe de tenerse en cuenta al interpretar los resultados, pues estos no pueden generalizarse a todos los adolescentes. Nosotros consideramos que una gran cantidad de jóvenes no anotaron ser fumadores debido a que las autoridades escolares en México del nivel al que pertenecían los participantes y los padres de estos les prohíben fumar con la amenaza de ser castigados en caso de infringir la norma, sobre todo los jóvenes que presentan alguna enfermedad respiratoria crónica.

Sin embargo, los resultados obtenidos en este estudio permiten formular algunas conjeturas al comparar nuestros datos con los obtenidos por otros investigadores. Nosotros no encontramos asociación entre tabaquismo y asma (p No Significativa) y es probable que este resultado sea debido al sesgo de selección antes mencionado. Sin embargo, al igual que otros autores (11,45), en este estudio se detectó un número mayor de fumadores en el grupo de adolescentes asmáticos en comparación con los jóvenes

sanos. En cuanto al sexo, un porcentaje mayor de mujeres con asma son fumadoras (3,9%), en comparación con los hombres (3,2%).

7.5. Obesidad y asma

Actualmente los resultados de estudios de asociación entre obesidad y asma son controvertibles. Autores como von Mutius (69) y Mishra et al (14) han encontrado que la obesidad incrementa el riesgo de asma en niños y adolescentes. Sin et al (93) no identifican asociación y otros investigadores encuentran asociación entre obesidad y asma solo en un sexo (37,77). Más aún, la información disponible acerca de la asociación entre obesidad, asma y sexo del paciente adolescente no es muy convincente. Se sabe que la prevalencia de asma aumenta entre las mujeres durante la adolescencia y que la relación de asmáticos entre hombres y mujeres cambia de 2:1 durante la infancia a proporciones similares en adolescentes. En adultos la proporción de mujeres asmáticas duplica a la de hombres. Es importante tener presente estos datos, pues algunos apuntan a que las hormonas femeninas pueden tener algo que ver, directa o indirectamente, en la relación causal de obesidad y asma (77,86).

Por otro lado, otra publicación reciente indica que la obesidad incrementa los síntomas de asma sin inducir hiperreactividad bronquial y los autores especulan con que cambios anatómicos en las vías respiratorias inducidos por la obesidad pueden ser los responsables (16). Los resultados de nuestro estudio muestran que los adolescentes

obesos tienen un riesgo 1,56 (IC 95% 1,12-2,19; $p < 0,001$) mayor de asma que los no obesos. No encontramos asociación entre obesidad y síntomas de asma ($p = \text{NS}$). En nuestra población de estudio, al igual que lo documentan Gilliland y cols (37), y a diferencia de lo comunicado por Chen y cols (77), encontramos un mayor número de varones obesos con asma (15,3%) que las mujeres (12,7%).

En conclusión, entender la relación entre algunos factores como: atopia familiar, exposición al humo de tabaco, tabaquismo activo, obesidad y asma, puede ser importante para establecer estrategias que limiten el impacto negativo del asma. Sin lugar a dudas, la atopia familiar constituye el factor de riesgo más importante para asma o síntomas de asma, lo cual debe de considerarse al establecer programas preventivos de asma. De acuerdo con los resultados obtenidos y la información actualizada disponible, de alguna manera la exposición al humo de tabaco y la obesidad incrementan el riesgo de asma. Conviene tener esto presente, porque ambos factores son producto, del estilo de vida de las personas y potencialmente pueden modificarse en forma positiva, con grandes beneficios para la población en general.

8.- CONCLUSIONES.

I.- El cuestionario aplicado ofrece una elevada confianza por la capacitación de los encuestadores, si bien no se utilizaron datos de espirometría ni provocación bronquial.

II.- Nuestros resultados avalan la relación entre una historia familiar de alergia y el asma. Los adolescentes de este estudio con historia familiar de atopia tienen un riesgo 1,69 veces mayor de padecer asma.

III.- El estudio demuestra una correlación significativa entre ambiente fumador en los hogares de los adolescentes y presencia de asma y sus síntomas ($p < 0,001$).

IV.- No se ha encontrado relación significativa entre tabaquismo activo y asma en nuestro estudio. Dada la edad de los encuestados y las normativas mexicanas sobre tabaco y escolaridad, cabe pensar que la información aportada no sea del todo veraz.

V.- En nuestros resultados, los adolescentes obesos tienen un mayor riesgo de ser asmáticos, 1,56.

VI.- El porcentaje de varones asmáticos y obesos superó al de mujeres, un 15,3% frente a un 12,7%.

VII.- Sin duda el perfil genético de atopia familiar es el factor de riesgo más importante para padecer asma en la adolescencia, pero la exposición al humo del tabaco y la obesidad incrementan el riesgo a padecer esta enfermedad.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

- 1.- Annesi-Maesano I, Mourad C, Daures JP, Kalaboka S, Godard P. Time prevalence and severity of childhood asthma and allergies from 1995 to 2002 in France. *Allergy* 2009;Jan 20:DOI:10.1111/j.1398-9995.
- 2.- Diez J de M, Barcina C, Muñoz M, Leal M. Control of persistent asthma in Spain: associated factors. *J Asthma*. 2008;45:740-6.
- 3.- García-Marcos L, Batllés-Garrido J, Blanco-Quirós A, García-Hernández G, Guillén-Grima F, González-Díaz C, et al. Influence of two different geo-climatic zones on the prevalence and time trends of asthma symptoms among Spanish adolescents and schoolchildren. In *J Biometeorol*. 2009;53:53-60.
- 4.- Fagan JK, Scheff PA, Hryhorezuk D, Ramakrishnan V, Ross M, Persky V. Prevalence of asthma and other allergic diseases in an adolescent population: association with gender and race. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86: 177-84.
- 5.- Hong SJ, Lee MS, Sohn MH, Shim JY, Han YS, Park KS, et al. Self reported prevalence and risk factors of asthma among Korean adolescents: 5 year follow-up study, 1995-2000. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1556-62.
- 6.- Sherman ChB, Tosteson TD, Tager IB, Speizer FE, Weiss ST. Early childhood predictors of asthma. *Am J Epidemiol* 1990;132:83-95.
- 7.- Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *Am J Clin Immunol* 2001; 108 (5 Suppl):S147-334.
- 8.- Jaakkola JJK, Jaakkola N, Piipari R, Jaakkola MS. Pets, parental atopy, and asthma in adults. *J Clin Immunol* 2002; 109: 784-8.

- 9.- Rhodes HL, Sporik R, Thomas P, Holgate ST, Cogswell JJ. Early life risk factors for adult asthma: a birth cohort study of subjects at risk. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 720-5.
- 10.- Schachter LM, Peat JK, Salome CM. asthma and atopy in overweight children. *Thorax* 2003;58:1031-1035.
- 11.- Annesi-Maesano I, Oryszczyn MP, Raheison C, Kopferschmitt C, Pauli G, Taytard A, et al. Increased prevalence of asthma and allied diseases among active adolescent tobacco smokers after controlling for passive smoking exposure. A cause for concern? *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1017-23.
- 12.- Thomsen SF, Ulrik ChS, Kyvik KO, Larsen K, Skadhauge LR, Steffensen I, et al. The incidence of asthma in young adults. *Chest* 2005;127:1928-34.
- 13.- Sin DD, Jones RL, Man P. Obesity is a risk factor for dyspnea but not for airflow obstruction. *Arch Intern Med* 2002;162:1477-81.
- 14.- Mishra V. Effect of obesity on asthma among adult Indian women. *Int J Obes* 2004;28:1048-58.
- 15.- Gennuso J, Epstein L, Paluch RA, Cerny F. The relationship between asthma and obesity in urban minority children and adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:1197-1200.
- 16.- Schachter LM, Salome CM, Peat JK, Woolcock AJ. Obesity is a risk for asthma and wheeze but not airway hyperresponsiveness. *Thorax* 2001;56:4-8.
- 17.- Leung TF, Kong AP, Chan IH, Choi KC, Ho CS, Chan MH, et al. Association between obesity and atopy in Chinese schoolchildren. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;149:133-140.

- 18.- Guerra F. Historia de la Medicina Tomo 1. Ed. Norma S.A. Madrid, 1982.
- 19- Cyril PB. Ancient Egyptian Medicine: The Papyrus Ebers. Aries Publishers. 1974.
- 20.- Global Initiative for asthma. Global Strategy for asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report. 2005. <http://www.ginaasthma.com>.
- 21.- OPS, OMS. Estudio colaborativo sobre enfermedades alérgicas crónicas. Washington DC, Oct 1983.
- 22.- Barnes PJ. Pathophysiology of allergic inflammation in: Middleton E, Reed ChE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunyinger JW, Busse WW. Editors. Middleton's allergy principles and practice. 5th ed. New York: Mosby; 1998. p. 356-365.
- 23.- Pérez MJ. Valor clínico de los receptores, los mediadores y las células en el asma. Rev. Alergia Méx 1995;42:57-59.
- 24.- Abba I Terr. Inflamación. In: Parslow TG, Stites DP, Terr AI, Imboden JB. Inmunología básica y clínica. 10ª edición. México: El manual Moderno 2002:215-230.
- 25.- Busse WW, Horwitz RJ, Reed ChE. In: Middleton E, Reed ChE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunyinger JW, Busse WW. Editors. Middleton's allergy principles and practice. 5th ed. New York: Mosby; 1998. p. 838-858.
- 26.- Lemanske RF, Green ChG. Asthma in infancy and Childhood. In: Middleton E, Reed ChE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunyinger JW, Busse WW. Editors. Middleton's allergy principles and practice. 5th ed. New York: Mosby; 1998. p. 877-900.
- 27.- Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. Asthma and Wheezing in the first six years of life. N Engl J Med 1995;332:133-8.
- 28.- Weiss ST. Environmental risk factors in childhood in childhood. Clin Exp Allergy 1998;28:29-34.

- 29.- Grupo Español para el Manejo del Asma (GEMA). Guía Española para el manejo del Asma. 2003 Ediciones Mayo Barcelona España:1-42.
- 30.- Kay AB, GelfandEW, Smith LJ, Tashkin D. Natural history of asthma from childhood to adulthood. Clin Exp All Rev 2002;2:117-127.
- 31.- von Hertzen LC. The hygiene hypothesis in the development of atopy and asthma- still matter of controversy? Q J Med 1998;91:767-71.
- 32.- Bodner C, Anderson WJ, Reid TS, Godden DJ. Childhood exposure to infection and risk of adult onset wheeze and atopy. Thorax 2000;55:383-7.
- 33.- Rojas RE, Martínez JNE. Teoría Th2 en alergia. Rev Alergia Méx 1999;46:83-88.
- 34.- Carrada BT. Asma: prevalencia, patogenia y perspectivas de los nuevos tratamientos. Rev Alergia Mex. 2002;49:87-97.
- 35.- Björkstén BB, Kjellman N-IM, Zeiger RS. Development and prevention of allergic disease in childhood. In: Middleton E, Reed ChE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunyinger JW, Busse WW. Editors. Middleton's allergy principles and practice. 5th ed. New York: Mosby; 1998. p. 816-37.
- 36.- Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. N Engl J Med 2003;349:1414-22.
- 37.- Gilliland FD, Berhane K, Islam T, McConnell R, Gauderman WJ, Gilliland S, et al. Obesity and the risk of newly diagnosed asthma in school-age children. Am J Epidemiol 2003;158:406-15.

- 38.- Maziak W, Behrens T, Brasky TM, Duhme H, Rzehak P, Weiland SK. Are asthma and allergies in children and adolescents increasing? Results from ISAAC phase 111 surveys in Münster, Germany. *Allergy* 2003;58:572-9.
- 39.- European Community Respiratory Health Survey variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1996, 9:687-5.
- 40.- Wiesch DG, Samet JM. Epidemiology and natural history of asthma. In: Middleton E, Reed ChE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunyinger JW, Busse WW. Editors. *Middleton's allergy principles and practice*. 5th ed. New York: Mosby; 1998. p. 799-815.
- 41.- Rojas MA, Santillan AA, Delgado EI, Barrera SHA. Aspectos genéticos del asma. *Rev Invest Clin* 2000;52:441-450.
- 42.- Kim YK, Kim SH, Tak YJ, Jee YK, Lee BJ, Kim SH, et al. High prevalence of current asthma and active smoking effect among the elderly. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 1706-1712.
- 43.- Hernández F. *Historia natural de nueva España*. México: UNAM; 1959, vol 1 p 80.
- 44.- Chávez DRC, Lopez AFJ, Regalado PJ, Espinosa MM. Consumo de tabaco, una enfermedad social. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2004; 17: 204-14.
- 45.- Zbikowski SM, Klesges RC, Robinson LA, Alfano CM. Risk factors for smoking among adolescents with asthma. *J Adolesc Health* 2002; 30: 279-87.
- 46.- Warren CW, Jones NR, Peruga A, et al. Global Youth tobacco surveillance, 2000-2007. *MMWR Surveill Summ*. 2008;57:1-28.

- 47.- Omachi TA, Iribarren C, Sarkar U, et al. Risk factors for death in adults with severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;101:130-6.
- 48.- Lee JH, Haselkorn T, Borish L, et al. Risk factors associated with persistent airflow limitation in severe or difficult to-treat asthma* Insights from the TENOR Study. *Chest.* 2007;132:1882-9.
- 49.- Novo S. Notas para la historia del tabaco. Artes de México, año XV. No 119, p 71.
- 50.- Monardes N. Historia medicinal de las cosas que se traen de nuestras Indias occidentales. Sevilla. Impr. De Alonso Escribano, 1574.
- 51.- Clavijero FS. Historia antigua de México. Ed Porrúa S.A. 1945. Tomo 11, libro VII, capítulo LXIX.
- 52.- Navarro J. Jardín Americano. (Intr. De X. Lozoya). México. UNAM, IMSS, ISSSTE, 1992, p 137-138.
- 53.- Ajofrin F de. Diario del viaje a la Nueva España (selección, introducción y notas de H. Moreno García). México. Ed. SEP, 1986, pp 66-67.
- 54.- Calderón de la Barca F. la vida en México. Ed. Porrúa S.A. 1984, p51.
- 55.- Micheli-Serra A. notas marginales sobre el tabaco en la medicina y en la historia. *Gac Méd Méx.* 2000; 136:273-279.
- 56.- Mackay J, Eriksen M. The tobacco Atlas. Geneva: World Health Organization; 2002.
- 57.- Hansen PD, Keiding L, Madsen M. Smoking patterns among adolescents with asthma attending upper secondary schools: a community-based study. *Pediatrics* 2003;111:562-568.

- 58.- Conwell LS, O'Callaghan MJ, Andersen MJ, Bor W, Williams GM. Early adolescent smoking and a web of personal and social disadvantage. *J Paediatr. Child Health* 2003;39:580-585.
- 59.- SSA. El consumo de tabaco en México y Encuesta Nacional de Adicciones. México: SSA; 2000.
- 60.- Sepúlveda J. La epidemia del tabaquismo en las Américas. *Salud Pública Mex* 2002; Suppl 1: S7-S10.
- 61.- Peto R, López AD, Boreham J, Thun M, Heath C Jr. Mortality from smoking in developed countries 1950-2000; Indirect estimation from National Vital Statistics. Oxford, UK: Oxford University Press; 1994.
- 62.- Genuneit J, Weinmayr G, Radon K, et al. Smoking and the incidence of asthma during adolescence: results of a large cohort study in Germany. *Thorax*. 2006;61,572-8.
- 63.- Traber MG, van der Vliet A, Reznick A, Cross C. Tobacco-related diseases. Is there a role for antioxidants micronutrients supplementation? *Clin Chest Med* 2000;21:173-87.
- 64.- Yamaguchi Y, Kagota S, Haginaka J, Kunitomo M. Peroxynitrite-generating species: good candidate oxidants in aqueous extract of cigarette smoke. *Jpn J Pharmacol* 2000;82:78-81.
- 65.- Kodama M, Kaneko M, Aida M, Inoua F, Nakajamat T. Free radical chemistry of cigarette smoke and its implications in human cancer. *Anticancer Res* 1997;17:433-7.
- 66.- Ishii T, Matsuse T, Teramoto S. Association between alpha-1 antichymotrypsin polymorphism and susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Invest* 2000;30:543-8.

- 67.- Mac Nee W. Oxidants/Antioxidants and COPD. *Chest* 2000;117:303s-17s.
- 68.- Nisikawa M. Cigarette smoke-induced acute airway impairment. *Nih Kok Gak Zas* 2000;38:347-53.
- 69.- von Mutius E. The environmental predictors of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:9-19.
- 70.- Jaakkola JJK, Gissler M. Maternal smoking in pregnancy, fetal development and childhood asthma. *Am J Public Health* 2004;94:136-140.
- 71.- Radon K, Büsching K, Heinrich J, Wichmann E, Jörres RA, Magnussen H, Nowak D. Passive smoking exposure. A risk factor for chronic bronchitis and asthma in adults *Chest* 2002;122:1086-1090.
- 72.- Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung. *Br Med J* 1950;2:739-48.
- 73.- Wynder E, Gram. E. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma: A study of 684 proved cases. *J Am Med Assoc* 1950;143:329-36.
- 74.- Zimlichman E, Mandel D, Mimouni FB, Shochat T, Grotto I, Kreiss Y. Smoking habits in adolescents with mild to moderate asthma. *Pediatr pulmonol* 2004;38:193-7.
- 75.- Navon L, Fiore B, Anderson H. Asthma and tobacco: double trouble for Wisconsin adolescents. *WMJ*. 2005;104,47-53.
- 76.- Jones SE, Merkle S, Wheeler L, Mannino DM, Crossett L. Tobacco and other drug use among high school students with asthma. *J Adolesc Health*. 2006;39,291-4.
- 77.- Chen Y, Dales R, Krewski D, Breithaupt K. Increased effects of smoking and obesity on asthma among female Canadians: the National Population Health Survey, 1994-1995. *Am J Epidemiol* 1999; 150:255-62.

- 78.- Larsson L. Incidence of asthma in Swedish teenagers: relation to sex and smoking habits. *Thorax* 1995;50:260-4.
- 79.- Stein C, Colditz GA. The epidemic of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2522-2525.
- 80.- Cali AM, Caprio S. Obesity in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metb.* 2008;93(11 Suppl 1):S31-5.
- 81.- Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States. *JAMA*. 2006;295:1546-55.
- 82.- Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. *JAMA* 2002;288:1728-32.
- 83.- Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernandez S, Hernandez-Avila, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública.2006:85-103.
- 84.- Popkin BM. The nutrition transition and its health implications in lower-income countries. *Public Health Nutr* 1998; 1:5-21.
- 85.- Ochoa MC, Moreno-Aliaga MJ, Martínez-González MA, Martínez JA, Martí A, GENOI Members. Predictor factors for childhood obesity in Spanish case-control study. *Nutrition*. 2007;23:379-84.
- 86.-Daniels SR, Arnett DK, Eckel RH, Gidding SS, Hayman LL, Kumanyika S, et al. Overweight in children and adolescents. Pathophysiology, consequences, prevention, and treatment. *Circulation* 2005;111:1999-2012.
- 87.- Malih M, Mahraoui C, El Hassani A. Absence of a relationship between obesity and asthma in prepubertal Moroccan children. *Rev Mal Respir*.2008;25:801-5.

- 88.- Bustos P, Amigo H, Oyarzún M, Rona RJ. Is there a causal relation between obesity and asthma? Evidence from Chile. *Int J Obes* 2005;29:804-9.
- 89.- Bua J, Prescott E, Schack-Nielsen L, Petersen L, Godtfredsen NS, Sorensen TIA, et al. Weight history from birth through childhood and youth in relation to adult lung function, in Danish juvenile obese and non-obese men. *Int J Obes* 2005;29:1055-1062.
- 90.- Tantisira KG, Weiss ST. Complex interactions in complex traits: Obesity and asthma. *Thorax* 2001;56 (Suppl 11):62:74.
- 91.- Chinn S, Jarvis D, Burney P. Relation of bronchial responsiveness to body mass in the ECRHS. *Thorax* 2002;57:1028-33.
- 92.- Schachter LM, Salome CM, Peat JK, Woolcock AJ. Obesity is a risk for asthma and wheeze but not airway hyperresponsiveness. *Thorax* 2001;56:4-8.
- 93.- Sin DD, Jones RL, Man P. Obesity is a risk factor for dyspnea but not for airflow obstruction. *Arch Intern Med* 2002;162:1477-81.
- 94.- Mishra V. Effect of obesity on asthma among adult Indian women. *Int J Obes* 2004;28:1048-58.
- 95.- Mata FC, Fernandez BM, Perez MM, Guillen GF. Validation of the hispanish version of the phase 111 ISAAC. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2005;15:201-10.
- 96.- European Community Respiratory Health Survey. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Resp J* 1996;9:687-95.
- 97.- Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH: Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000;320:1-6.

- 98.- Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática (INEGI). Encuesta Nacional de Adicciones 2002. México. Available at: http://www.inegi.gob.mx/est/contenidos/espanol/proyectos/metadatos/encuestas/ena_23_12.asp?c=6186 (accessed 12 July 2006).
- 99.- Bai J, Peat J, Berry G, Marks GB, Woolcock AJ. Questionnaire items that predict asthma and other respiratory conditions in adults. *Chest* 1998;114:1343-1348.
- 100.- Carvajal-Ureña I, García-Marcos L, Busquets-Monge R, Suárez-Varela MM, De García NA, Batllés-Garrido J, et al. Variaciones geográficas en la prevalencia de síntomas de asma en los niños y adolescentes españoles. *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) fase III España. Arch Bronconeumol.* 2005;41:659-66.
- 101.- Valero A, Serrano C. Are environmental controls effective for house-dust-mite allergies? *Arch Bronconeumol.* 2004;40:389-91.
- 102.- Patel DR, Homnick DN, Pulmonary effects of smoking. *Adolesc Med.* 2000;11:567-76.