

Factores de riesgo en asma

P. Cabrera Navarro y J.A. Caminero Luna

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria.

Introducción

La patogenia del asma presenta grandes áreas de incertidumbre, pero existen evidencias científicas para aceptar que la enfermedad surge de la conjunción de dos factores: predisposición genética y estímulos medioambientales. Estos estímulos configuran los que hoy se denominan factores de riesgo. Un extenso estudio con parejas de gemelos ha puesto de manifiesto que una parte importante del origen del asma se relaciona con el entorno del enfermo¹.

Durante años ha existido gran confusión entre factores de riesgo y factores precipitantes de la hiperrespuesta bronquial. Mientras que los primeros tienen que ver con la causalidad del asma, como inductores de la inflamación bronquial, los precipitantes no desempeñan ningún papel en los mecanismos etiopatogénicos del asma sino que se limitan a un agravamiento de la enfermedad al poner en marcha la hiperrespuesta bronquial, secundaria al proceso inflamatorio (fig. 1).

El gran incremento que, en las últimas décadas y en poblaciones genéticamente estables, ha experimentado la prevalencia del asma hace pensar que los cambios medioambientales estén ejerciendo un papel primordial. Así, por ejemplo, en Escocia la prevalencia del asma se incrementó del 4,1% en 1964 al 10,2% en 1989². Además, esta tendencia se ha hecho más patente en los países industrializados, en los que en mayor medida ha cambiado el entorno social y los hábitos de vida³. Especial consideración se ha puesto en el hogar, los cambios que han experimentado las viviendas en el mundo desarrollado han creado los condicionantes idóneos para una mayor proliferación de los ácaros del polvo doméstico (APD), productores del alérgeno más ubicuo entre todos los conocidos.

Se ha demostrado gran interés acerca de los factores de riesgo implicados en las primeras etapas de la vida. El sistema inmunitario fetal está ligado a un patrón de citocinas tipo T_H2 . La persistencia de ese patrón tras el parto parece fomentar la sensibilización alérgica y el

asma, considerándose que aquellas situaciones que retrasan la maduración posnatal del sistema inmunitario hacia el equilibrio T_H1/T_H2 se han de considerar como factores de riesgo de asma y alergia. En este sentido se interpreta el abandono de la lactancia materna o la higiene excesiva que conlleva un retraso del primer contacto con alérgenos derivados de gérmenes respiratorios o de la flora intestinal.

Aunque ha existido gran preocupación acerca de la contaminación del aire y el incremento de la prevalencia del asma, sólo se puede aceptar como una relación causal la del humo del tabaco en la primera infancia. Sin embargo, no existen evidencias para relacionar la contaminación industrial y la derivada del tráfico de vehículos con el origen del asma, aunque resulta patente su papel como agravante de la enfermedad.

Factores prenatales

Como se detalla más adelante, la sensibilización alérgica se considera como el factor de riesgo de mayor peso específico para el desarrollo del asma. Existen algunas evidencias que orientan a que los procesos de sensibilización frente a alérgenos comunes pueden ini-

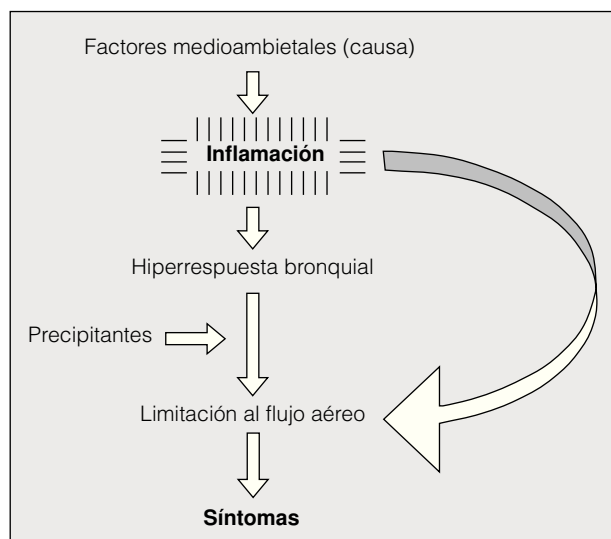


Fig. 1. Diferentes mecanismos patogénicos de los factores medioambientales: relación causal o irritante inespecífico (Adaptada y modificada con permiso de Stephen T. Holgate, MD, D. Sc.).

Correspondencia: Dr. P. Cabrera.
Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín.
Barranco de la Ballena, s/n. 35020 Las Palmas de Gran Canaria.
Correo electrónico: plcabrer@correo.hpino.rcanaria.es

Recibido: 22-8-2000; aceptado para su publicación 12-9-2000.

(Arch Bronconeumol 2001; 37: 248-256)

ciarse durante la vida fetal. Se ha objetivado que células T del cordón umbilical, identificadas como fetales por análisis de ADN, son capaces de proliferar ante estímulos específicos de alérgenos comunes, tanto alimentarios (ovoalbúmina y β -lactoglobulina), como inhalatorios (derivados de los APD, gato y pólenes)⁴⁻⁷.

Las citocinas del patrón T_h1 , especialmente el interferón- γ , suponen una agresión importante a la placenta ejerciendo el daño directamente o a través de la activación de células citotóxicas. Por ello, el embarazo está ligado a un giro hacia el patrón de citocinas T_h2 ^{8,9}. La observación de que las madres atópicas son más prolíferas que las no atópicas ha dado pie a la hipótesis de que su patrón T_h2 les proporciona cierta protección frente al aborto¹⁰.

Existe cierto grado de controversia sobre la influencia que pueda tener el nacimiento prematuro sobre el posterior desarrollo de atopia y asma. Mientras que algunos estudios demuestran que los niños prematuros tienen menor probabilidad de padecer rinitis alérgica en la vida adulta^{11,12}, otros autores ponen de manifiesto un riesgo mayor de los prematuros para padecer asma durante la infancia^{13,14}.

Especial consideración ha tenido la exposición fetal al humo del tabaco. Se ha demostrado que los recién nacidos de madres fumadoras tienen peor función respiratoria y mayor prevalencia de enfermedad respiratoria o sibilancias^{15,16}. Dos estudios diferentes, uno de ellos con más de once mil escolares de EE.UU. y Canadá, han puesto en evidencia una alta correlación entre el asma infantil y el tabaquismo materno durante el embarazo^{17,18}.

Factores posnatales

Durante la década de los sesenta, en los países desarrollados, la lactancia materna alcanzó sus niveles más bajos: sólo el 20% de los recién nacidos la mantenía a los 3 meses de edad. Afortunadamente esta situación se ha corregido en la mayoría de los países: en EE.UU., las encuestas más modernas sitúan este parámetro en el 60% y en los países del norte de Europa en el 80%¹⁹⁻²¹. La lactancia materna tiene un efecto protector sobre la salud del recién nacido, supliendo sus carencias inmunológicas y aportándole anticuerpos y factores antimicrobianos. Se ha demostrado que los niños que mantienen la lactancia materna hasta los 3 meses de edad tienen menor nivel de IgE a los 6 y 11 años de edad en comparación con aquellos que siguieron lactancia artificial²². Este reciente hallazgo está en consonancia con estudios previos que demostraron una mayor protección frente a la atopia y el asma en niños con lactancia materna²³⁻²⁷. Estas evidencias han permitido mantener la hipótesis de que aquellos niños con predisposición familiar para padecer asma tendrán síntomas más leves si siguen lactancia materna durante los primeros meses de vida²¹.

Dos estudios diferentes han relacionado la edad materna con el riesgo de padecer enfermedad respiratoria con sibilancias durante el primer año de vida y asma a los 3 o 4 años de edad. Ambos estudios establecen una relación inversamente proporcional, de forma que los

niños nacidos de madres más jóvenes, con menos de 21 años de edad, tienen mayor riesgo que los nacidos de madres con mayor edad^{28,29}.

El sexo marca notables diferencias en la prevalencia del asma. La enfermedad predomina en niños durante toda la infancia, siendo su punto más alto en la pubertad³⁰. Después de los 20 años, la prevalencia de la enfermedad se iguala entre ambos sexos hasta los 40, en que se hace más prevalente en mujeres. Las razones de esta distribución etaria permanecen desconocidas, argumentándose las siguientes hipótesis: mayor prevalencia de atopia en niños, relativo menor diámetro de las vías aéreas de los niños y diferencias a la hora de declarar síntomas entre niños y niñas^{31,32}.

El número de hermanos mayores se ha relacionado repetidas veces con rasgos del fenotipo atópico. Se ha demostrado una relación inversa con la rinitis alérgica³³⁻³⁶, la positividad de las pruebas cutáneas frente a diversos alérgenos^{37,38} y los valores de IgE sérica específica^{36,39}. Sin embargo, la relación del número de hermanos y asma o hiperrespuesta bronquial no es tan evidente. Algunos autores han encontrado también una relación inversa^{36,40} mientras que otros no han ratificado este hallazgo^{41,42}.

Atopia

El asma, junto con la rinitis y la dermatitis atópica, se ha considerado una de las enfermedades paradigmáticas entre las de etiología alérgica. La sensibilización alérgica y la posterior exposición al alérgeno se ha considerado un factor de riesgo mayor para asma, estimándose que incrementa el riesgo de padecer asma entre 10 y 20 veces⁴³. Esto es especialmente cierto en lo que se refiere a los APD, *Alternaria* sp., cucarachas y animales domésticos⁴⁴⁻⁴⁶. La capacidad que tienen los alérgenos para inducir tanto la reacción asmática aguda como la tardía, en pruebas inhalatorias controladas con asmáticos sensibilizados, se ha argumentado como razón evidente de la causalidad de la atopia en el asma⁴⁷⁻⁴⁹.

La atopia, valorada inicialmente por la eosinofilia, se valora actualmente por medio de pruebas cutáneas con alérgenos o la cuantificación de IgE sérica, tanto total como específica. Mientras que las pruebas cutáneas se relacionan mejor con la rinitis alérgica, la IgE total es el mejor parámetro para relacionar el componente atópico del asma⁵⁰. Varios estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto que el asma se relaciona con valores de IgE⁵¹. Pero, mientras esta relación es muy significativa en la infancia y adultos jóvenes, no ocurre igual en el asma del adulto en los que la atopia y el asma tienen una relación débil^{43,52}.

El papel de la IgE en la patogenia del asma se ha revalorado en estudios recientes que ponen de manifiesto que el descenso de la IgE libre puede mejorar los síntomas del asma. Los ensayos clínicos con un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante (rhuMab-E25) que bloquea la IgE libre, impidiéndole ligarse a los receptores celulares de alta afinidad, han demostrado cierta eficacia en la mejoría de síntomas y la hiperrespuesta bronquial⁵³⁻⁵⁵.

Estudios recientes han puesto de manifiesto que la sensibilización alérgica ocurre en los primeros años de la vida, aunque los síntomas asmáticos no se manifiesten hasta algunos años después y estén restringidos sólo a un subgrupo del conjunto de niños sensibilizados. Poco se sabe sobre los factores que hacen que un niño sensibilizado a un alérgeno pueda seguir evoluciones dispares: mantenerse libre de síntomas, hacerse asmático o expresar su personalidad atópica con otra enfermedad como la rinitis alérgica o la dermatitis. Se estima que sólo un 25-30% de los niños sensibilizados desarrollan asma, por lo que cabe pensar que deben de existir factores concomitantes, no identificados, que modulen la evolución de este subgrupo⁵⁶.

Hoy existe gran interés en prevenir la sensibilización durante los primeros años de vida con la intención de disminuir la prevalencia del asma.

El modelo del asma ligado a la atopia ha sido el paradigma teórico de los mecanismos etiológicos y patogénicos de la enfermedad. Sin embargo, con frecuencia se olvida que existen cuadros clínicos evidentemente no ligados a la atopia como la tos como variante del asma, el asma inestable (el *brittle asthma* de los británicos), el asma con intolerancia a aspirina, el asma ocupacional no relacionada a IgE, el asma inducida por irritantes y el asma intrínseca.

A pesar de las evidencias referidas en los últimos años, existen epidemiólogos que ponen en duda la relación causal de la atopia en el asma, considerando la sensibilización alérgica y la exposición como factores precipitantes de la hiperrespuesta bronquial pero no causales de asma. Se ha especulado con la posibilidad de que una anomalía genética fuese responsable, simultáneamente, del aumento en la producción de IgE y, por otra parte, del asma, presentándose ambas situaciones como fenómenos coincidentes pero no causalmente relacionados⁵⁷. Revisiones muy recientes sobre la causalidad de la atopia en el asma ponen en duda dicha relación, con el argumento de que en grandes estudios aleatorios de población general no existen datos epidemiológicos que mantengan esa asociación^{58,59}. En este sentido se podrían interpretar los hallazgos descritos en algunos países de África y Europa del este en los que se ha observado un incremento de la sensibilización alérgica sin cambios en la prevalencia de la hiperrespuesta bronquial⁶⁰. Estos datos ponen de manifiesto que asma y alergia no son equivalentes ni, probablemente, estén relacionados de una forma lineal⁶¹.

Alergenos domésticos

Entre los factores de origen doméstico que se han relacionado con el asma, el de mayor relevancia es la sensibilización a los alérgenos derivados de los APD. La investigación al respecto es ingente y aporta datos para mantener la teoría de que los alérgenos de los APD, actuando sobre una parte de la población sensibilizada, cumplen todos los criterios de causalidad que exige la epidemiología actual⁶².

Existe una asociación significativa entre sensibilización a APD y asma. Esta relación se ha objetivado en

diferentes poblaciones, tanto en adultos como niños, y bajo diferentes condiciones climáticas. Un estudio escandinavo realizado en adultos describe una sensibilización del 19% de la población control frente a un 39% en la población asmática⁶³. En poblaciones infantiles en EE.UU. se han encontrado sensibilizaciones en población control del 16-36% frente al 73-89,6% en población asmática^{64,65}. La especulación de que la asociación del asma con la sensibilización a los APD no sea causal sino concomitante, porque ambas se deriven de un mismo defecto genético, parece descartarse en un estudio reciente con cerca de 6.000 parejas de gemelos. En este estudio, con una base genética uniforme, se valoran diferentes factores de riesgo que se han relacionado con el asma, el único factor de riesgo que tuvo una relación estadísticamente significativa con el asma fue la sensibilización a los APD⁶⁶.

Otro de los criterios epidemiológicos de causalidad es la consistencia de los hallazgos, de forma que la misma observación se realice sobre poblaciones diferentes. Esta asociación se ha demostrado en diferentes localidades de Europa, América y Australia^{45,63-65}. Incluso dentro del mismo país, se ha puesto de manifiesto en dos poblaciones diferentes, una viviendo en un clima que favorece la alta infestación por APD y otra en un clima de baja infestación, demostrando que la sensibilización es mayor en la población sujeta a alta infestación (27,5%) frente a la de baja infestación (10,2%), observándose igual tendencia en la prevalencia del asma (un 4,1 frente a un 2,4%, respectivamente)⁶⁷.

La especificidad de la reacción patogénica también favorece la teoría de la causalidad de los APD en el asma. Esta condición se refiere a que el mismo agente causal pueda implicarse en otras enfermedades en las que, también, se desarrolla el mismo mecanismo etiopatogénico. Hoy existen suficientes evidencias para relacionar a los APD con otra enfermedad atópica como la dermatitis. La prevalencia de ésta es mayor en la población sensibilizada a APD y existen datos que avalan que tanto la provocación inhalatoria con APD como la exposición a ambientes de alta infestación agravan la dermatitis⁶⁸⁻⁷⁰. Especial valor tiene la observación de que la ingestión de alimentos con alta infestación por ácaros puede inducir crisis asmáticas graves en asmáticos sensibilizados^{71,72}.

Uno de los criterios mayores de causalidad es el de temporalidad, esta condición exige que la causa preceda al efecto. La ubicuidad de los APD ha hecho difícil demostrar que la exposición a los mismos precede al asma y, por tanto, que los mismos sujetos antes de exponerse a los APD no padecían la enfermedad. Dos trabajos apoyan el criterio de temporalidad. Uno sobre una población aborigen en Nueva Guinea que, viviendo en un ambiente libre de APD, tiene una epidemia de asma tras recibir un lote de mantas altamente infestadas⁷³. Otro estudio pone de manifiesto que niños con predisposición genética a padecer asma tienen una mayor tendencia al desarrollo de la enfermedad si en sus primeros años de vida tienen una alta exposición a APD⁴⁴.

Además, existe un gradiente biológico de dosis/respuesta de forma que a mayor exposición a los alérgenos de los APD, los asmáticos sensibilizados, empeoran

tanto desde el punto de vista clínico, como en el consumo de fármacos o en las pruebas de función respiratoria e hiperrespuesta bronquial⁷⁴⁻⁷⁶. Otro estudio acerca de la agudización de la enfermedad en edad infantil, concluye que el riesgo de agudización se duplica cada vez que se dobla la concentración de alérgenos de APD en la cama de los enfermos⁴⁵.

Otra de las evidencias que abogan por la causalidad de los alérgenos de los APD en el asma es la evidencia experimental, ello implica que la abolición de la supuesta causa conlleve una mejoría de la enfermedad. Existe un estudio clásico en el que haciendo vivir a una pequeña población de asmáticos sensibilizados en una habitación hospitalaria, libre de APD, se mejoró su situación clínica, su consumo de fármacos y su tolerancia a la inhalación de metacolina⁷⁷. Estudios más recientes demuestran que niños asmáticos mejoran desde el punto de vista clínico y funcional, disminuyendo la concentración sérica de diversos marcadores de la inflamación, al trasladarse durante varias semanas desde una ciudad húmeda con alta infestación por APD a un clima alpino, por encima de 1.700 m de altitud, con una población de APD prácticamente inexistente⁷⁸⁻⁸¹.

El criterio de analogía demanda que existan otras enfermedades similares que se acepten como secundarias a factores causales análogos. Hoy día se acepta, sin reticencias, la existencia de un asma ocupacional dependiente de IgE, en la que se reconoce que la reacción del alérgeno laboral con la IgE específica pone en marcha todo el proceso inflamatorio del asma⁸². El mecanismo etiopatogénico no difiere en absoluto del asma asociada a hipersensibilidad a los alérgenos de los APD, ni posiblemente al de otros alérgenos domésticos.

Por último, la relación de causalidad exige un mecanismo biológico verosímil. La identificación de la estructura molecular de los alérgenos de los APD, con técnicas de anticuerpos monoclonales, ha permitido en la última década llevar a cabo experiencias de muy alta especificidad. Las partículas alérgicas de los APD, en concreto su alérgeno mayor (*Der p 1*), tienen fácil accesibilidad a las vías respiratorias periféricas como lo demuestra su presencia en el lavado broncoalveolar y su correlación con la concentración medioambiental⁸³. Además, pruebas inhalatorias con alérgenos de APD a bajas dosis son capaces de aumentar algunos de los parámetros típicos de la inflamación bronquial del asma: eosinófilos en esputo, eosinófilos EG2⁺, proteína catiónica de los eosinófilos e interleucina-5 (IL-5)⁸⁴.

Una de las razones que se ha defendido con mayor énfasis para justificar el incremento en la prevalencia del asma ha sido el cambio en el comportamiento social de los países desarrollados; en las últimas décadas, se ha incrementado de forma notoria el tiempo que se permanece dentro de la vivienda expuesto a los alérgenos domésticos. Por otra parte, las medidas de ahorro de energía que se han tomado en gran parte de las viviendas de los países desarrollados, implican viviendas más herméticas, con menor renovación de aire e incremento de la temperatura y de la humedad ambiental, lo que configura un ambiente idóneo para la proliferación de los APD⁸⁵.

Otro alérgeno doméstico relacionado con el asma es el derivado de las cucarachas, que parece tener especial relevancia clínica en viviendas con muy malas condiciones higiénicas⁸⁶. La introducción de animales en la vivienda, como mascotas domésticas, también se ha relacionado como factor de riesgo con relación al asma⁸⁷.

Polución medioambiental

En sentido amplio entendemos como polución medioambiental la contaminación del aire libre, doméstico o laboral con sustancias que tienen posibilidad tóxica sin evidencia de reacción inmunológica. El ambiente laboral se sale del objetivo de esta revisión y se contempla en aquellas dedicadas al asma ocupacional⁸². Por este motivo, nos referimos especialmente a la contaminación aérea resultante de la combustión de carbón, gas y derivados del petróleo (contaminación industrial y del tráfico de vehículos) y a la contaminación secundaria al humo del tabaco.

Aunque existen muchas evidencias acerca del agravamiento del asma por la polución medioambiental, hay pocos datos acerca de que ésta incremente la prevalencia de la enfermedad⁸⁸. Estudios realizados en poblaciones genéticamente similares y de zonas geográficas próximas, sometidas a diferente grado de contaminación medioambiental, han evidenciado que en las ciudades industrializadas, con mayor contaminación con CO₂, hay menor prevalencia de asma y mayor prevalencia de bronquitis comunes en la población infantil^{42,89-91}. A escala global también se ha observado este fenómeno, países del este de Europa o regiones de China, sometidas a gran contaminación y altos niveles de CO₂, tienen tasas de asma muy inferiores a países con valores mínimos de contaminación como Australia o Nueva Zelanda⁹².

Se ha constatado que los asmáticos experimentan una disminución del FEV₁ tras la exposición experimental a CO₂, ozono y partículas procedentes de la combustión^{93,94}. También se ha objetivado, en niños asmáticos, disminución del FEV₁ tras la exposición a chimeneas de combustión de leña⁹⁵. Además, incrementos en la polución ambiental aumentan la frecuentación a servicios de urgencias por parte de estos enfermos, en localidades tan dispares como Barcelona, Atlanta o Ciudad de México⁹⁶⁻⁹⁸. También se ha demostrado peor evolución del asma en niños que viven en la proximidad de vías de circulación con alto nivel de tráfico^{99,100}. A pesar de las evidencias existentes entre polución y empeoramiento del asma, existen datos en contra de la relación entre polución ambiental y prevalencia de hiperrespuesta bronquial, negando el papel causal de la polución en el asma¹⁰¹⁻¹⁰⁶.

El medio ambiente doméstico puede alcanzar valores altos de polución por la utilización de calefacción por combustión de madera o el cocinar con gas. El producto más importante en la combustión del gas doméstico es el NO₂ capaz de penetrar hasta la región alveolar. En altas concentraciones es capaz de producir daño pulmonar pero en las concentraciones domésticas no representa riesgo sobre la función pulmonar de los individuos

sanos, tal como se ha demostrado con voluntarios¹⁰⁷. Sin embargo, diferentes estudios han demostrado que los asmáticos aumentan su hiperrespuesta bronquial tras la inhalación de NO₂, que potencia la respuesta a la inhalación de alérgenos¹⁰⁸⁻¹¹⁰.

El asma inducido por irritantes, conocido también como síndrome de disfunción reactiva de las vías aéreas, se refiere a la iniciación de asma tras la exposición accidental a grandes concentraciones de humo o vapores tóxicos¹¹¹⁻¹¹³. Esta entidad, a nuestro entender mal clasificada dentro del asma ocupacional, no es exclusiva del ámbito laboral, y puede afectar a población general tras vertidos industriales al medio ambiente, accidentes de vehículos de transporte con materias peligrosas o accidentes domésticos¹¹⁴⁻¹¹⁶. Posiblemente, este tipo de asma sería mejor clasificada como grupo independiente con la denominación de asma tóxica. En nuestra experiencia hemos detectado varios casos de origen doméstico relacionados con mezclas de agua-fuerte (SO₄H₂) y amoníaco (NH₃), utilizadas en ambiente doméstico, para limpieza o desatasco de piezas sanitarias de cuartos de baño. No obstante, la mayoría de este subgrupo de asma tiene la exposición en ambiente laboral¹¹⁷⁻¹²⁰.

Especial consideración merece la exposición al humo del tabaco tanto en período prenatal, ya comentada, como en los primeros años de vida. Se ha puesto de manifiesto que los niños de madres fumadoras, durante su primer año de vida, multiplican entre 2,1 y 2,5 la posibilidad de desarrollar asma en comparación a los niños de madres no fumadoras^{121,122}. Aunque la relación del tabaquismo materno con la presencia de sibilancias en los primeros años de vida podría explicarse por una mayor prevalencia de infecciones virales, la relación con el asma se mantiene a la edad de 6 años¹²³. Un metaanálisis ha confirmado la relación significativa que existe entre la prevalencia y la incidencia del asma y la exposición de los niños al humo de tabaco materno. Aunque parece fuera de toda duda la existencia de una relación entre asma infantil y tabaquismo materno, no se ha demostrado relación entre humo de tabaco y atopía¹²⁴.

Infecciones

Tanto el feto como el recién nacido tienen una respuesta inmunológica de tipo T_h2, una situación que favorece el fenotipo ligado al asma: producción de IgE, eosinofilia y atopía. Fisiológicamente, esta situación inmunológica se cambia hacia el patrón T_h1 en el primer año de vida, según se piensa, por el contacto con antígenos bacterianos. Se especula que un retraso en la aparición de infecciones puede perpetuar el patrón T_h2 del recién nacido favoreciendo la aparición del asma¹²⁵. De esta forma, se facilitaría la sensibilización frente a los primeros contactos alérgicos, como la leche de vaca o los APD.

El aumento en la prevalencia del asma en el mundo desarrollado se ha atribuido al retraso en las infecciones infantiles por unas normas higiénicas exhaustivas. En este sentido se ha interpretado el hallazgo de que la atopía es más prevalente en niños con pocos hermanos, en

los que se retrasa el contagio de enfermedades infecciosas^{33-42,126}. Sin embargo, la relación entre el número de hermanos y la hiperrespuesta bronquial no parece tan evidente. Existen estudios que confirman la relación inversa entre número de hermanos y asma, aceptando diferentes definiciones para la enfermedad^{36,40,41}. Aunque otros investigadores no han encontrado resultados similares con una definición clínica de asma, extraída de cuestionarios aleatorios en población general^{127,128} ni con definición basada en pruebas de hiperrespuesta bronquial⁴².

Un estudio japonés, con escolares vacunados con BCG los primeros días de vida, puso en evidencia que aquellos niños que evidenciaban una fuerte reacción tuberculínica a los 6 y 12 años de edad tenían significativamente menos asma, así como otras enfermedades relacionadas con la alergia, y un incremento de las citocinas del patrón T_h1 en comparación con los niños que presentaban una reacción más leve¹²⁹. Los autores suponen que una reacción intensa implica una exposición natural a la enfermedad y, secundariamente, una protección para el desarrollo de asma. La conclusión de este estudio ha sido discutida con el argumento de que los niños alérgicos tienen una respuesta disminuida a las pruebas cutáneas de reacción tardía¹³⁰. Otros estudios, muy recientes, ratifican la hipótesis de la publicación japonesa. Niños que figuraban en registros nacionales de tuberculosis, presentaban menor prevalencia de síntomas de asma que la población control, especialmente las niñas^{131,132}. Sin embargo, esta relación no se encuentra cuando la vacunación con BCG se realiza a la edad de 14 años, lo que puede argumentarse a favor de que la modulación del sistema inmunitario se lleva a cabo en edades muy tempranas de la vida¹³³.

Observaciones similares a las descritas para la tuberculosis se han observado con otras enfermedades infecciosas como la hepatitis A y el sarampión^{134,135}.

Estudios epidemiológicos sobre poblaciones diferenciadas, que conviviendo en un mismo territorio mantienen diferentes situaciones sociales y económicas, han puesto de manifiesto que aquellas poblaciones con mayor índice de infecciones en la primera infancia tienen menores índices de atopía y asma^{42,89,90,136-138}. En el estudio de cohorte de Tucson, los niños que tuvieron infecciones respiratorias sin sibilancias, especialmente neumonías y traqueobronquitis, en los primeros 3 años de vida presentaron, a los 6 años de edad, menor tasa de pruebas cutáneas positivas con alérgenos comunes y menor tasa de IgE sérica total¹³⁹.

Especial relevancia se ha prestado a la flora intestinal como factor inductor del cambio del patrón fisiológico T_h2 del recién nacido al patrón T_h1 del niño y del adulto. El tracto gastrointestinal del recién nacido es estéril y se coloniza en el plazo de una semana pero el número de especies varía a lo largo de los primeros 3 meses de vida, plazo necesario para alcanzar una situación estable. Así pues, la flora intestinal se constituye como el mayor y uno de los estímulos bacterianos más precoces, liderando la orden de cambio al patrón T_h1 y la correspondiente tolerancia inmunológica a los alérgenos medioambientales. Como quiera que la flora intestinal pue-

de tener un papel crucial en la maduración del sistema inmunitario, puede ocurrir que los cambios en la higiene alimentaria infantil de los países desarrollados, retrasando la colonización intestinal, conlleven una mayor persistencia del patrón T_H2 , facilitando la sensibilización y una mayor prevalencia de las enfermedades alérgicas. Algunos estudios han puesto de manifiesto que niños de grupos sociales con alta colonización intestinal tienen menor prevalencia de alergia que poblaciones cercanas, con diferentes pautas alimentarias y menor colonización intestinal^{12,91}. Dos estudios han relacionado el tratamiento de recién nacidos con antibióticos que reducen la flora intestinal y un posterior incremento de enfermedades alérgicas y asma^{140,141}. No obstante, conviene cierta cautela en la interpretación de estos hallazgos, ya que puede ocurrir que estos estudios tengan un sesgo importante: podría argumentarse que el uso de antibióticos sea más frecuente en niños asmáticos por síntomas relacionados a su enfermedad y previos a la aparición de disnea y sibilancias.

Otro de los argumentos esgrimidos a favor de la protección que las infecciones tempranas ejercen sobre el asma es la baja incidencia de enfermedades atópicas y asma que, en países centroeuropeos, se ha descrito en niños criados en ambientes de granja, donde coexiste un medio de alta contaminación bacteriana con alta concentración alérgica¹⁴²⁻¹⁴⁴.

Una excepción a la protección que ejercen las infecciones precoces sobre el posterior desarrollo del asma es la bronquiolitis por virus respiratorio sincitial (VRS). Diversos estudios, tanto retrospectivos como prospectivos, han ligado la bronquiolitis por VRS con la bronquitis sibilante de la primera infancia^{145,146}. Su relación con el asma y la atopia en la segunda infancia ha sido menos evidente. Una publicación reciente, de carácter prospectivo, ha puesto de manifiesto que tanto el asma como la sensibilización alérgica es significativamente más prevalente, a la edad de 7 años, en niños con bronquiolitis por VRS en la primera infancia, siendo el mayor factor de riesgo en un análisis multivariante de un grupo de 140 niños¹⁴⁷. La asociación entre bronquiolitis por VRS y asma sólo se ha demostrado en aquellas situaciones clínicas de mayor gravedad que han precisado de hospitalización^{147,148}. Infecciones leves o subclínicas no suponen un riesgo de asma y, probablemente, esta sea la explicación para la falta de asociación que se objetiva en grandes estudios de poblaciones en los que la infección se identifica por serología^{149,150}. Parece que mecanismos complejos pueden ponerse en marcha con la infección grave con VRS, especulándose que tal situación pueda perpetuar la respuesta T_H2 del recién nacido¹⁵¹.

Otro de los gérmenes implicados en el asma ha sido *Chlamydia pneumoniae*. A principios de los años noventa, por primera vez, un estudio con pocos enfermos pone de manifiesto una asociación entre asma de reciente instauración e infección reciente por *C. pneumoniae*¹⁵². El mismo grupo ha publicado recientemente una serie de 163 individuos con hallazgos similares¹⁵³. Sin embargo, esta asociación no ha sido ratificada en estudios posteriores aunque sí han encontrado una aso-

ciación entre asma grave e infección por *C. pneumoniae*^{154,155}. Estas contradicciones, probablemente, se aclaren con varios estudios actualmente en desarrollo que implican cultivos y reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para evaluar la infección.

BIBLIOGRAFÍA

1. Skadhauge LR, Chitsen K, Kyvik KO, Sigsgaard T. Genetic and environmental influence on asthma: a population-based study of 11,688 Danish twin pairs. *Eur Respir J* 1999; 13: 8-14.
2. Ninan TK, Russel G. Respiratory symptoms and atopy in Aberdeen schoolchildren: evidence from two surveys 25 years apart. *Br Med J* 1992; 304: 873-875.
3. International Study of Asthma and Allergies in Childhood Steering Committee. Worldwide variation in the prevalence of symptoms of asthma allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema. *Lancet* 1998; 351: 1225-1232.
4. Rinas U, Horneff G, Wahn V. Interferon-gamma production by cord-blood mononuclear cells is reduced in newborns with a family history of atopic disease and is dependent from cord-blood IgE levels. *Pediatr Allergy Immunol* 1993; 4: 60-64.
5. Warner JA, Miles EA, Jones AC, Quint DJ, Colwell BM, Warner JO. Is deficiency of interferon gamma production by allergen triggered cord blood cells a predictor of atopic eczema? *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 423-430.
6. Prescott S, Macaubas C, Smallacombe T, Holt B, Sly P, Holt P. Development of allergen specific T cell memory in atopic and normal children. *Lancet* 1999; 353: 196-200.
7. Prescott S, Macaubas C, Holt B, Smallacombe TB, Loh R, Sly PD et al. Transplacental priming of the human immune system to environmental allergens: universal skewing of initial T cell responses towards the Th2 cytokine profile. *J Immunol* 1998; 160: 4730-4737.
8. Wegmann T, Lin H, Gulbert L, Mosmann T. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a Th2 phenomenon? *Immunol Today* 1997; 14: 453-456.
9. Holt PG, Macaubas C. Development of long term tolerance versus sensitisation to environmental allergens during the perinatal period. *Curr Opin Immunol* 1997; 9: 782-787.
10. Nilsson L, Kjellman NI, Björkstén B. Parity among atopic and non-atopic mothers. *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8: 134-137.
11. Brabäck L, Hedberg A. Perinatal risk factors for atopic disease in conscripts. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 936-942.
12. Björkstén B. The intrauterine and postnatal environments. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1119-1127.
13. Von Mutius E, Nicolai T, Martinez FD. Prematurity as a risk factor for asthma in preadolescent children. *J Pediatr* 1993; 123: 223-229.
14. Frischer T, Kuehr J, Meinert R, Karmans W, Urbanek R. Risk factors for childhood asthma and recurrent wheezy bronchitis. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 771-775.
15. Hanrahan JP, Tager IB, Segal MR, Tosteson TD, Castile RG, Van Vunakis H et al. The effect of maternal smoking during pregnancy on early infant lung function. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1129-1135.
16. Tager IB, Hanrahan JP, Tosteson TD, Castile RG, Brown RW, Weiss ST et al. Lung function, pre- and post-natal smoke exposure, and wheezing in the first year of life. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 811-817.
17. Ehrlich RI, Du Toit D, Jordaan D, Zwarestein M, Potter P, Volmink JA et al. Risk factors of childhood asthma and wheezing. Importance of maternal and household smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 681-688.
18. Cunningham J, O'Connor GT, Dockery DW, Speizer FE. Environmental tobacco smoke, wheezing, and asthma in children in 24 communities. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 218-224.
19. Heinig MJ, Dewey KG. Health advantages of breast feeding for infants: a critical review. *Nutrition Res Rev* 1996; 9: 89-110.
20. Raisler J, Alexander C, O'Campo P. Breast-feeding and infant illness: a dose-response relationship? *Am J Public Health* 1999; 89: 25-30.
21. Peat JK, Allen J, Oddy W. Beyond breast-feeding. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 526-529.

22. Wright AL, Sherrill D, Holberg CJ, Halonen M, Martínez FD. Breast-feeding, maternal IgE, and total serum IgE in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 589-594.
23. Chandra RK, Singh G, Shridhara B. Effect of feeding whey hydrolysate, soy and conventional cow milk formulas on incidence of atopic disease in high risk infants. *Ann Allergy* 1989; 63: 102-106.
24. Burr ML, Limb ES, Maguire MJ, Amarah L, Eldridge BA, Layzell JMC et al. Infant feeding, wheezing, and allergy: a prospective study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1993; 68: 724-728.
25. Infante-Rivard C. Childhood asthma and indoor environmental risk factors. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 834-844.
26. Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, Stevens M, Arshad SH, Hide DW. The prevalence and risk factors for atopy in early childhood: a whole population birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 587-593.
27. Rylander E, Pershagen G, Eriksson M, Nordvall L. Parental smoking an other risk factors for wheezing bronchitis in children. *Eur J Epidemiol* 1993; 9: 517-526.
28. Martínez FD, Wright AL, Holberg CJ, Morgan WJ, Taussing LM. Maternal age as a risk factor for wheezing lower respiratory illness in the first year of life. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 1258-1268.
29. Infante-Rivard C. Young maternal age: a risk factor for childhood asthma? *Epidemiology* 1995; 6: 178-180.
30. Weiss St, Speizer FE. Epidemiology and natural history. En: Weiss EB, Stein M, Little Brown, editores. *Bronchial asthma mechanisms and therapeutics* (3.^a ed.). Boston: Little, Brown and company, 1993; 15-21.
31. Weiss St, Gold DR. Gender differences in asthma. *Pediatr Pulmonol* 1995; 19: 153-155.
32. Sennhauser FH, Kuhni CE. Prevalence of respiratory symptoms in Swiss children: Is bronchial asthma really more prevalent in boys? *Pediatr Pulmonol* 1995; 19: 161.
33. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *Br Med J* 1989; 299: 1259-1260.
34. Strachan DP, Taylor EM, Carpenter G. Family structure, neonatal infection, and hay fever in adolescence. *Arch Dis Child* 1996; 74: 422-426.
35. Räsänen M, Laitinen T, Kaprio J, Koskenvuo M, Laitinen LA. Hay fever, asthma and number of older siblings-a twin study. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 515-518.
36. Jarvis D, Chinn S, Luczynska C, Burney P. The association of family size with atopy and atopic disease. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 240-245.
37. Von Mutius E, Martínez FD, Fritzsche C, Nicolai T, Reitmeir P, Thiemann HH. Skin test reactivity and number of siblings. *Br Med J* 1994; 308: 692-695.
38. Strachan DP, Harkins LS, Johnston IDA, Anderson HR. Childhood antecedents of allergic sensitization in young British adults. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 6-12.
39. Matricardi PM, Franzinelli F, Franco A, Caprio G, Murru F, Cioffi D et al. Sibship size, birth order, and atopy in 11,371 Italian young men. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 439-444.
40. Sunyer J, Antó JM, Kogevinas M, Barceló MA, Soriano JB, Tobias A et al. Risk factors for asthma in young adults. *Eur Respir J* 1997; 10: 2490-2494.
41. Rona RJ, Duran-Tauleria E, Chinn S. Family size, atopic disorders in parents, asthma in children, and ethnicity. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 454-460.
42. Nowak D, Heinrich J, Jörres R, Wassmer G, Berger J, Beck E et al. Prevalence of respiratory symptoms, bronchial hyperresponsiveness and atopy among adults: West and East Germany. *Eur Respir J* 1996; 9: 2541-2552.
43. Peat JK, Li J. Reversing the trend: reducing the prevalence of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 1-10.
44. Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TAE, Cogswell JJ. Exposure to house-dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood. A prospective study. *N Engl J Med* 1990; 323: 502-507.
45. Peat JK, Tovey E, Brett G, Toelle G, Haby MM, Gray EJ et al. House dust mite allergens. A major risk factor for childhood asthma in Australia. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 141-146.
46. Custovic A, Smith A, Woodcock A. Indoor allergens are a primary cause of asthma. *Eur Respir Rev* 1998; 53: 268-272.
47. Barnes PJ, Chung KF, Page CP. Inflammatory mediators of asthma: an update. *Pharmacol Rev* 1998; 50: 515-596.
48. O'Byrne PM. Leukotrienes in the pathogenesis of asthma. *Chest* 1997; 111 (Supl 2): S27-S34.
49. Galli SJ, Costa JJ. Mast-cell-leukocyte cytokine cascades in allergic inflammation. *Allergy* 1995; 50: 851-862.
50. Burrows B, Martínez FD, Halonen A, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 1989; 320: 271-277.
51. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Hewitt CJ, Holloway MD. Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *N Engl J Med* 1991; 325: 1067-1071.
52. Antó JM, Sunyer J. Proportion of asthma attributable to sensitization to aeroallergens. *Eur Respir Rev* 1998; 8: 159-160.
53. Milgrom H, Fick RB, Su JQ, Reimann JD, Bush RK, Watrous ML et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal Anti-IgE antibody. *N Engl J Med* 1999; 341: 1966-1973.
54. Grumbach K. Anti-IgE antibody therapy for asthma. *N Engl J Med* 1999; 341: 2006-2010.
55. Kung TT, Stelts D, Zurcher JA. Mast cells modulate allergic pulmonary eosinophilia in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995; 12: 404-409.
56. Holt PG, Macaubas C, Stumbles PA. The role of allergy in the development of asthma. *Nature* 1999; 402 (Supl): 12-17.
57. Sunyer J, Antó JM, Castellsagué J, Soriano JB, Roca J and the Spanish Group of the European Study of Asthma. Total serum IgE is associated with asthma independently of specific IgE levels. *Eur Respir J* 1996; 9: 1880-1884.
58. Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax* 1999; 54: 268-272.
59. Pearce N, Douwes J, Beasley R. Is allergen exposure the major primary cause of asthma? *Thorax* 2000; 55: 424-431.
60. Von Mutius E. The rising trends in asthma and allergic disease. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 45-49.
61. Holgate ST. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1139-1146.
62. Sporik R, Chapman MD, Platts-Mills TAE. House dust mite exposure as a cause of asthma. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 897-896.
63. Omenaas E, Bakke P, Eide GE, Elsayed S, Gulsvik A. Serum house-dust-mite antibodies and reduced FEV1 in adults of a norwegian community. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1158-1163.
64. Squillace SP, Sporik R, Rakes G, Couture N, Lawrence A, Merrian S et al. Sensitization to dust mites as a dominant risk factor for asthma among adolescents living in central Virginia. Multiple regression analysis of a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1760-1764.
65. Nelson RP Jr, Di Nicolo R, Fernández-Caldas E, Seleznick MJ, Lockey RF, Good RA. Allergen-specific IgE levels and mite allergen exposure in children with acute asthma first seen in an emergency department and in nonasthmatic control subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 258-263.
66. Duffy DL, Mitchell CA, Martin NC. Genetic and environmental risk factors for asthma. A cotwin-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 840-845.
67. Charpin D, Kleisbauer JP, Lanteaume A, Razzouk H, Vervloet D, Toumi M et al. Asthma and allergy to house-dust mites in populations living in high altitudes. *Chest* 1988; 93: 758-761.
68. Casimir GJ, Duchateau J, Gossart B, Cuvelier P, Vandaele F, Vis HL. Atopic dermatitis: role of food and house dust mite allergens. *Pediatrics* 1993; 92: 252-256.
69. Colloff MJ. Exposure to house dust mites in homes of people with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1992; 127: 322-327.
70. Tupker RA, de Monchy JGR, Coenraads PJ, Homan A, Van der Meer JB. Induction of atopic dermatitis by inhalation of house dust mite. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 1064-1070.
71. Erben AM, Rodríguez JL, McCullough J, Ownby DR. Anaphylaxis after ingestion of beignets contaminated with *Dermatophagoides farinae*. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 846-849.
72. Blanco C, Quiralte J, Castillo R, Delgado J, Arteaga C, Barber D, Carrillo T. Anaphylaxis after ingestion of wheat flour contaminated with mites. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 308-313.
73. Dowse GK, Turner KJ, Stewart GA, Alpers MP, Woolcock AJ. The association between *Dermatophagoides* mites and the increasing prevalence of asthma in village communities within the Papua New Guinea Highlands. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 79: 781-791.

74. Vervloet D, Charpin D, Haddi E, N'guyen A, Birnbaum J, Soler M et al. Medication requirements and house dust mite exposure in mite-sensitive asthmatics. *Allergy* 1991; 46: 554-558.
75. Zock JP, Brunekreef B, Hazebroek-Kampscheur AAJM, Roosjen CW. House dust mite allergen in bedroom floor dust and respiratory health of children with asthmatic symptoms. *Eur Respir J* 1994; 7: 1254-1259.
76. Custovic A, Taggart SCO, Francis HC, Chapman MD, Woodcock A. Exposure to house dust mite allergens and the clinical activity of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 64-72.
77. Platts-Mills TAE, Mitchell EB, Nock P, Tovey ER, Moszoro H, Wilkins SR. Reduction of bronchial hyperreactivity during prolonged allergen avoidance. *Lancet* 1982; 2: 675-678.
78. Piacentini GL, Martinati L, Fornari A, Comis A, Carcereri L, Boccagni P et al. Antigen avoidance in a mountain environment: influence on basophil releasability in children with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 644-650.
79. Piacentini GL, Martinati L, Mingoni S, Boner AL. Influence of allergen avoidance on the eosinophil phase of airway inflammation in children with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 97: 1079-1084.
80. Boner AL, Peroni DG, Piacentini GL, Venge P. Influence of allergen avoidance at high altitude on serum markers of eosinophil activation in children with allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 1021-1026.
81. Peroni DG, Boner AL, Vallone G, Antolini I, Warner JO. Effective allergen avoidance at high altitude reduces allergen induced bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1442-1446.
82. Chang-Yeung M, Malo JL. Occupational asthma. *N Engl J Med* 1995; 333: 107-112.
83. Ferguson P, Broide DH. Environmental and bronchoalveolar lavage Dermatophagoides pteronyssinus antigen levels in atopic asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 71-74.
84. Sulakvelidze I, Inman MD, Rerecich T, O'Byrne PM. Increases in airway eosinophils and interleukin-5 with minimal bronchoconstriction during repeated low-dose allergen challenge in atopic asthmatics. *Eur Respir J* 1998; 11: 821-827.
85. Platts-Mills TAE, Sporik R, Chapman MD, Heyman PW. The role of indoor allergens in asthma. *Allergy* 1995; 50: 5.
86. Rosenstreich DL, Eggleston P, Kattan M, Baker D, Slavin RG, Gergen P et al. The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma. *N Engl J Med* 1997; 336: 1356-1363.
87. Sporik R, Ingram JR, Price W, Sussman JH, Hosinger RW, Platts-Mills TAE. Association of asthma with serum IgE and skin test reactivity to allergens among children living at high altitude. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1388-1392.
88. Koenig JQ. Air pollution and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 717-722.
89. Von Mutius E, Martínez FD, Fritzsche C, Nicolai T, Roell G, Thiemann HH. Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 358-364.
90. Braback L, Breborowicz A, Dreborg S, Knutsson A, Pieklik H, Björkstén B. Atopic sensitization and respiratory symptoms among Polish and Swedish school children. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 826-835.
91. Braback L, Breborowicz A, Julge K, Knutsson A, Riikjarv MA, Vasar M et al. Risk factors for respiratory symptoms and atopic sensitisation in the Baltic area. *Arch Dis Child* 1995; 72: 487-493.
92. Beasley R, Crane J, Lai CKW, Pearce N. Prevalence and etiology of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105 (Supl): S466-S472.
93. Koenig JQ, Pierson WE, Horike M, Frank R. Effects of SO₂ plus NaCl aerosol combined with moderate exercise on pulmonary function in asthmatic adolescents. *Environ Res* 1981; 25: 340-348.
94. Kreit JW, Gross KB, Moore TB, Lorenzen TJ, D'Arcy J, Eschenbacher WL. Ozone induced changes in pulmonary function and bronchial responsiveness in asthmatics. *J Appl Physiol* 1989; 66: 217-222.
95. Koenig JQ, Larson TV, Hamley QS, Rebolledo V, Dumler K, Checkoway H et al. Pulmonary function changes in children associated with fine particulate matter. *Environ Res* 1993; 63: 26-38.
96. Castellsagué J, Sunyer J, Saez M, Antó JM. Short term association between air pollution and emergency room visits for asthma in Barcelona. *Thorax* 1995; 50: 1051-1056.
97. White MC, Etzel RA, Wilcox WD, Lloyd C. Exacerbations of childhood asthma and ozone pollution in Atlanta. *Environ Res* 1994; 65: 56-68.
98. Romieu I, Meneses F, Sienra-Monge JLL, Huerta J, Velasco SR, White MC et al. Effects of urban air pollutants on emergency visits for childhood asthma in Mexico City. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 546-553.
99. Ciccone G, Forastiere F, Agabiti N, Biggeri A, Bisanti L, Chellini E et al. Road traffic and adverse respiratory effects in children. *Occup Environ Med* 1998; 55: 771-778.
100. Studnicka M, Haschke HE, Pischinger J, Fangmeyer C, Haschke N, Kurth J et al. Traffic related NO₂ and the prevalence of asthma and respiratory symptoms in seven year olds. *Eur Respir J* 1997; 10: 2275-2278.
101. Von Mutius E. The environmental predictors of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 9-19.
102. Wjst M, Reitmeir P, Dold S, Wulff A, Nicolai T, Von Loeffelholz-Colberg E et al. Road traffic and adverse effects on respiratory health in children. *Br Med J* 1993; 307: 596-600.
103. Nitta H, Sato T, Nakai S, Maeda K, Aoki S, Ono M. Respiratory health associated with exposure to automobile exhaust. I: results of cross sectional studies in 1979, 1982, and 1983. *Arch Environ Health* 1993; 48: 53-58.
104. Oosterlee A, Drijver M, Lebrecht E, Brunekreef B. Chronic respiratory symptoms in children and adults living along streets with high traffic density. *Occup Environ Med* 1996; 53: 241-247.
105. Braun Fahrländer C, Vuille JC, Sennhauser FH, Neu U, Kunzle T, Grize L et al. Respiratory health and long term exposure to air pollutants in Swiss schoolchildren. SCARPOL Team: Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptoms with Respect to Air Pollution, Climate and Pollen. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1042-1049.
106. Detels R, Saire JW, Coulson AH, Rokaw SN, Massey FJ, Tashkin DP et al. The UCLA population studies of chronic obstructive disease, IV: respiratory effect of long term exposure to photochemical oxidants, nitrogen dioxide and sulfates on current and never smokers. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 873-880.
107. Committee of the Environmental and Occupational Health Assembly of the American Thoracic Society. Health effects of outdoor air pollution. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 477-498.
108. Kerkhof M, De Monchy JGR, Rijcken B, Schouten JP. The effect of gas cooking on bronchial hyperresponsiveness and the role of immunoglobulin E. *Eur Respir J* 1999; 14: 839-844.
109. Tunnicliffe WS, Burge PS, Ayres JG. Effect of domestic concentrations of nitrogen dioxide on airway responses to inhaled allergen in asthmatic patients. *Lancet* 1994; 344: 1733-1736.
110. Rijcken B, Schouten JP, Weiss ST, Speizer FE, Van der Lende R. The relationship of nonspecific bronchial responsiveness to respiratory symptoms in a random population sample. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 62-68.
111. Brooks SM, Weiss MA, Bernstein IL. Reactive airways dysfunction syndrome (RADS). Persistent asthma syndrome after high level irritant exposures. *Chest* 1985; 88: 376-384.
112. Chatkin JM, Tarlo SM, Liss G, Banks D, Broder I. The outcome of asthma related to workplace irritant exposures. A comparison of irritant induced asthma and irritant aggravation of asthma. *Chest* 1999; 116: 1780-1785.
113. Alberts WM, Do Pico GA. Reactive airways dysfunction syndrome. *Chest* 1996; 109: 1618-1626.
114. Brooks SM, Hammad Y, Richards I, Giovenco-Barbas J, Jenkins K. The spectrum of irritant-induced asthma. Sudden and not-so-sudden onset and the role of allergy. *Chest* 1998; 113: 42-49.
115. Murphy DM, Fairman RP, Lapp NL, Morgan WKC. Severe airway disease due to inhalation of fumes from cleaning agents. *Chest* 1976; 69: 372-376.
116. Promisloff RA, Phan A, Lenchner GS, Cichelli AV. Reactive airway dysfunction syndrome in three police officers following a roadside chemical spill. *Chest* 1990; 98: 928-929.
117. Tarlo SM, Broder I. Irritant induced occupational asthma. *Chest* 1989; 96: 297-300.
118. Leroyer C, Perfetti L, Cartier A, Malo JL. Can reactive airways dysfunction syndrome (RADS) transform into occupational asthma due to "sensitisation" to isocyanates? *Thorax* 1998; 53: 152-153.

119. Chan-Yeung M, Lam S, Kennedy SM, Frew AJ. Persistent asthma after repeated exposure to high concentrations of gases in pulp mills. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1676-1680.
120. Kern DG. Outbreak of the reactive airways dysfunction syndrome after a spill of glacial acetic acid. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1058-1064.
121. Weitzman M, Gortmaker S, Walker DK, Sobol A. Maternal smoking and childhood asthma. *Pediatrics* 1990; 85: 505.
122. Martínez FD, Cline M, Burrows B. Increased incidence of asthma in children of smoking mothers. *Pediatrics* 1992; 89: 21.
123. Martínez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen A, Morgan WJ et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995; 332: 133-138.
124. Forastiere F, Agabiti N, Corbo GM, Pistelli R, Dell'Orco V, Ciappi G et al. Passive smoking as a determinant of bronchial responsiveness in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 365-370.
125. Cookson WOCM, Moffatt MF. Asthma: an epidemic in absence of infection? *Science* 1997; 275: 41-42.
126. Olesen AB, Ellingsen AR, Olesen H, Juul S, Thestrup-Pedersen K. Atopic dermatitis and birth factors: historical follow up by record linkage. *Br Med J* 1997; 314: 1003-1008.
127. Crane J, Pearce N, Shaw R, Fitzharris P, Mayes C. Asthma and having siblings. *Br Med J* 1994; 309: 272.
128. Lewis S, Richards D, Bynner J, Butler N, Britton J. Prospective study of risk factors for early and persistent wheezing in childhood. *Eur Respir J* 1995; 8: 349-356.
129. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997; 275: 77-79.
130. Gern JE. Viral and bacterial infections in the development and progression of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105 (Supl): S497-S501.
131. Von Mutius E, Pearce N, Beasley R, Cheng S, Von Ehrenstein O, Björkstén B et al. International patterns of tuberculosis and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis and eczema. *Thorax* 2000; 55: 449-453.
132. Von Hertzen L, Klaukka T, Maatila H, Haatela T. *Mycobacterium tuberculosis* infection and the subsequent development of asthma and allergic conditions. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1211-1214.
133. Omenaas E, Jentoft HF, Vollmer WM, Buist AS, Gulsvik A. Absence of relationship between tuberculin reactivity and atopy in BCG vaccinated young adults. *Thorax* 2000; 55: 454-458.
134. Matricardi PM, Rosmini L, Ferrigno R, Nisini M, Rapicetta P, Chionne T et al. Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus. *Br Med J* 1997; 314: 999-1003.
135. Shaheen SOP, Aaby AJ, Barker CB, Yeyes AW, Shiell J, Goudiaby A. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 1996; 347: 1792-1796.
136. Anderson HR. The epidemiological and allergic features of asthma in the New Guinea Highlands. *Clin Allergy* 1974; 4: 171-183.
137. Flynn MGL. Respiratory symptoms of rural Fijian and Indian children in Fiji. *Thorax* 1994; 49: 1201-1204.
138. Flynn MGL. Respiratory symptoms, bronchial responsiveness, and atopy in Fijian and Indian children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 415-420.
139. Martínez FD, Stern DA, Wright AL, Taussig LM, Halonen M. Association of non-wheezing lower respiratory tract illnesses in the early life with persistently diminished IgE levels. *Group Health Medical Associates. Thorax* 1995; 50: 1067-1072.
140. Farooqui IS, Hopkin JM. Early childhood infection and atopic disorder. *Thorax* 1998; 53: 927-932.
141. Wickens K, Pearce N, Crane J, Beasley R. Antibiotic use in early childhood and development of asthma. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 766-771.
142. Braun-Fahrländer CH, Gassner M, Grize L, Neu U, Sennhauser FH, Varonier HS et al. Prevalence of hay fever and allergic sensitization in farmers' children and their peers living in the same rural community. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 28-34.
143. Von Ehrenstein O, Von Mutius E, Illi S, Baumann L, Böhm O, Von Kries R. Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 187-193.
144. Riedler J, Eder W, Oberfeld G, Schreuer M. Austrian children living on a farm have less hay fever, asthma and allergic sensitization. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 194-200.
145. Pullan CR, Hey EN. Wheezing, asthma and pulmonary dysfunction 10 years after infection with respiratory syncytial virus. *Br Med J* 1982; 284: 1665-1669.
146. Murray M, Webb MMS, O'Callaghan C, Swarbrick AS, Milner DA. Respiratory status and allergy after bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1992; 67: 482-487.
147. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1501-1507.
148. Stein RT, Sherril D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 yr. *Lancet* 1999; 354: 541-545.
149. Forster J, Tacke U, Krebs H, Streckert HJ, Werchau R, Bergmann RL et al. Respiratory syncytial virus infection: its role in aeroallergen sensitization during the first two years of life. *Pediatr Allergy Immunol* 1996; 7: 55-60.
150. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B, Björkstén B. Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: a prospective cohort study with matched control subjects. *Pediatrics* 1995; 95: 500-505.
151. Wang SZ, Forsyth KD. Asthma and respiratory syncytial virus infection in infancy: is there a link? *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 927-935.
152. Hahn DL, Dodge RW, Golubjatnikov R. Association of *C. pneumoniae* (strain TWAR) infection with wheezing, asthmatic bronchitis and adult-onset asthma. *JAMA* 1991; 266: 2225-2230.
153. Hahn DL, McDonald R. Can acute *Chlamydia pneumoniae* respiratory tract infection initiate chronic asthma? *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81: 339-344.
154. Cook PJ, Davies P, Tunnicliffe W, Ayres JG, Honeybourne D, Wise R. *Chlamydia pneumoniae* and asthma. *Thorax* 2000; 53: 254-259.