

Cambios del patrón de enfermedad en la postransición epidemiológica en salud en Chile, 1950-2003

Cecilia Luque¹, Felipe A Cisternas², Magdalena Araya².

Changes in the patterns of disease after the epidemiological transition in health in Chile, 1950-2003

Background: During the twentieth century there was a change in the pattern of diseases in Europe, with an increase in the incidence of allergies and autoimmune disorders, that paralleled a decrease of infectious conditions. The Hygiene hypothesis proposes that these phenomena are causally related. **Aim:** To evaluate the epidemiological changes of allergic, autoimmune, and infectious diseases in Chile between 1950 and 2003. **Material and methods:** Search for the incidence and prevalence of these diseases in the national records published by the Ministry of Health, as well as through a systematic search of national literature using PubMed and Scielo as search engines. **Results:** The annual incidence of tuberculosis, rheumatic fever, measles, and typhoid fever has progressively diminished in Chile since 1970. Figures for the national prevalence for asthma, rheumatoid arthritis, and type I diabetes are scarce and difficult to compare, but clearly show an increasing epidemiological trend in the last 20 years. **Conclusions:** The national figures suggest that, although the country has only recently gone through an epidemiological transition in health problems, there are detectable changes that show the same trends described in Europe (Rev Méd Chile 2006; 134: 703-12).

(Key words: Autoimmune diseases; Chronic disease; Communicable diseases; Epidemiology)

Recibido el 11 de mayo, 2005. Aceptado el 23 diciembre, 2005.

Financiamiento: INTA, Universidad de Chile.

¹Programa de especialización en Gastroenterología Pediátrica, Universidad de Chile. ²Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile

A lo largo del siglo XX, en Europa se tomó conciencia de la disminución de las enfermedades infecciosas al mismo tiempo que aumenta-

ban las enfermedades autoinmunes y alérgicas. Los estudios epidemiológicos y experimentales disponibles llevaron a la formulación de la «hipótesis de la higiene», que propone que estos cambios estarían causalmente relacionados^{1,2}. Ya en 1966, se postuló que el riesgo de esclerosis múltiple es mayor en las personas que pasan su niñez en un hogar con alto nivel de limpieza³; del mismo modo, se ha propuesto que las infecciones

Correspondencia a: Magdalena Araya. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile. Macul 5540, Casilla 13811, Santiago, 11, Chile. Teléfono: 6781468. Fax: 2214030. E mail: maraya@inta.cl

dentro del hogar a temprana edad tendrían un rol protector importante en el desarrollo de rinitis alérgica y de otras enfermedades alérgicas⁴. La hipótesis de la higiene propone que a lo largo de la evolución del hombre, la disminución progresiva de la exposición temprana a microorganismos, como la que se observa en países desarrollados, tiene como consecuencia cambios en la calidad de la flora indígena intestinal, con los cambios correspondientes en las funciones de barrera intestinal⁵; de alguna manera, esto cambiaría las capacidades y tipos de respuesta inmune, que a su vez llevaría al aumento observado de las enfermedades atópicas y autoinmunitarias⁵.

Los mecanismos exactos según los cuales la hipótesis de la higiene explicaría las respuestas inmunes inadecuadas se desconocen, pero la evidencia experimental sugiere que la base estaría dada por un desequilibrio del balance de las respuestas Th1/Th2. La mayoría de los problemas autoinmunes involucran citoquinas producidas por células T del tipo *helper* 1 (Th1), mientras que las enfermedades alérgicas requieren citoquinas producidas por células T del tipo *helper* 2 (Th2). En condiciones fisiológicas, las citoquinas Th1 ejercen una regulación negativa sobre las células Th2 y, a su vez, las células Th1 responden a la acción de citoquinas Th2; estas reacciones proporcionan la base inmunológica inicial para que estas citoquinas estén implicadas en la protección contra la alergia y autoinmunidad después de diferentes cuadros infecciosos^{1,6}. Cabe preguntar si en la hipótesis de la higiene, una infección específica o una serie de infecciones pueden cambiar permanentemente el tipo de respuesta inmune futura y si hay un rango de edades en el cual debe ocurrir la infección para producir este cambio.

Chile ha experimentado una transformación significativa de sus condiciones de salud, fundamentalmente debido a cambios demográficos, sociales y económicos. Este desarrollo está asociado a una creciente industrialización y urbanización, la cual se ha traducido en avances tecnológicos y una mejoría en la atención médica⁷. Es interesante plantearse si en la situación postransicional en salud que se describe actualmente en el país, se replica lo sucedido en países desarrollados, en términos de que se haya producido una disminución de las enfermedades infecciosas y un aumento de las enfermedades

autoinmunes y alérgicas. Este estudio tuvo por objetivo evaluar el perfil epidemiológico de patologías frecuentes en estos dos tipos de enfermedades, revisando la información del país publicada entre los años 1950 y 2003.

MATERIALES Y MÉTODOS

Este es un estudio epidemiológico descriptivo de la incidencia y prevalencia de enfermedades infecciosas, autoinmunes y alérgicas de los últimos 50 años, en Chile. Para obtener los datos nacionales de incidencia de enfermedades infecciosas entre 1950 y 2003, se revisaron los Anuarios de Enfermedades de Notificación Obligatoria de la biblioteca del Ministerio de Salud (MINSAL), al igual que los boletines electrónicos disponibles del MINSAL (El Vigía).

No existen datos equivalentes sobre la epidemiología de enfermedades autoinmunes y alérgicas, debido a que éstas no son de declaración obligatoria y a que existen pocas investigaciones nacionales publicadas en estos temas. Se revisó sistemáticamente la literatura nacional e internacional en el período 1950-2003, que refirieran datos de población chilena, mediante los programas PubMed y Scielo, utilizando como criterios de búsqueda las palabras claves: asma, diabetes, diabetes mellitus tipo 1 (DM1), enfermedad de Crohn, artritis reumatoide y esclerosis múltiple. En la elección de las enfermedades escogidas para la comparación, se tomó en cuenta aquellas que aparecen en otros estudios de este tipo, pero, en gran parte, la decisión final estuvo basada en la disponibilidad de datos. Se aceptaron todos los artículos publicados, sin límites de sexo, edad, lenguaje o tipo de publicación. Se encontraron dieciocho artículos sobre DM1, ocho de enfermedad reumática, siete de asma, uno de esclerosis múltiple, pero ninguna publicación epidemiológica nacional sobre enfermedad de Crohn. Se revisaron todos los artículos encontrados, evaluando si 1) incluían información sobre incidencia o prevalencia de las distintas enfermedades definidas y 2) si presentaban una metodología clara, explícita y comparable. A continuación se presenta el análisis efectuado en un total de siete publicaciones (Tabla 1) que cumplieran con los requisitos mencionados, incluyendo cuatro sobre asma, dos sobre enfermedad reumática y uno sobre DM1.

Tabla 1. Resumen de artículos sobre asma, artritis reumatoide y DM1 seleccionados, correspondientes al periodo 1950-2003

Condición	Tipo de estudio	Metodología	Referencia
Asma Escolares	Encuesta clínico-epidemiológica a padres de 2.759 niños en 6 colegios de Santiago	Recolectó información referida a: a) antecedente de síntomas obstructivos, bronquitis obstructiva, asma bronquial b) prevalencia en el último año c) prevención de otras afecciones crónicas	8
Asma Escolares	Muestra aleatoria de 3.000 escolares de Santiago entre 6-7 y 13-14 años	Metodología estandarizada validada: ISAAC Se recolectó información referida a: a) sibilancias alguna vez b) asma alguna vez c) sibilancias últimos 12 m d) frecuencia episodios de sibilancias e) episodio severo de sibilancias últimos 12 m f) sibilancias con ejercicios últimos 12 m g) despertar en noche por sibilancias h) despertar nocturno por ataques de tos seca en últimos 12 m	9
Asma Pobl. General	Muestra aleatoria en 412 hogares de Santiago con 2.074 personas	Cuestionario precodificado personal y familiar	10
Asma Pobl. General	Muestra aleatoria en 1.000 viviendas de Santiago con 4.700 personas	Cuestionario estructurado personal y familiar	11
Artritis Reumatoide Pobl. General	Registros de mortalidad y morbilidad del Servicio Nacional de Salud y diversos consultorios y hospitales	Registros nacionales del Servicio Nacional de Salud	12
Artritis Reumatoide Pobl. General	Muestra aleatoria de 2 censos, 1970 y 1982, con 2.074 y 2.820 personas respectivamente	Encuesta de morbilidad y atención médica en Santiago	13
DM1 Niños 6-14 años	Registro estandarizado de captura y recaptura de casos de 2 fuentes: 1) registros médicos en hospitales y clínicas privadas, diabetólogos y pediatras; 2) registro de la Fundación de Diabetes Juvenil	Metodología Diamond con los siguientes criterios de inclusión: Edad de inicio de 0-14 años, diagnóstico de diabetes en el periodo de estudio, uso de insulina desde el inicio de la enfermedad, ser residente de la región metropolitana de Santiago al momento del diagnóstico	14

RESULTADOS

Los datos obtenidos de los Anuarios de Enfermedades de Notificación Obligatoria, MINSAL, para los últimos 50 años, demuestran un descenso gradual en la incidencia de enfermedades infecciosas de declaración obligatoria (Tabla 2). Para graficar las frecuencias relativas de las cuatro

enfermedades analizadas, se construyó un índice asignando 100% al valor más alto para cada enfermedad (Figura 1). En esta Figura se incluyeron los datos desde el año 1978, debido a que la tendencia al descenso es más clara desde esa fecha, mientras que en el período 1950-1977 (Tabla 2) las incidencias presentaban gran variabilidad.

Tabla 2. Incidencia de enfermedades infecciosas por 100.000 habitantes por año.
Fuente: Anuarios de Enfermedades de Notificación Obligatoria MINSAL 1950 al 2003

Año	Sarampión	Tifoidea	Tuberculosis	Fiebre reumática
1950	18	55,8	-	-
1951	60,3	68,1	-	-
1952	66,6	81,2	-	-
1953	114,6	66	-	-
1954	100,7	61,3	-	-
1955	174,6	65,6	-	-
1956	155,4	64,9	-	-
1957	177,4	75,7	-	-
1958	389,9	64,6	-	-
1959	196,3	44,8	-	-
1960	429,7	59,7	-	-
1961	493,2	59,2	-	-
1962	471	48,5	-	-
1963	348,5	51,1	-	-
1964	428,6	56,4	-	-
1965	152,8	65,3	-	-
1966	269,2	52,2	-	-
1967	175,3	50,6	-	-
1968	78,2	77,6	-	-
1969	102,3	57,5	-	-
1970	232,8	56,2	-	-
1971	182,6	49,4	-	-
1972	63,9	46	-	-
1973	38,6	36,8	-	-
1974	165	45,7	-	-
1975	81,3	59	-	-
1976	24,2	58,8	-	-
1977	10	108,2	-	-
1978	142,2	121,2	-	2,2
1979	313,3	98	-	3,2
1980	34,5	97,6	-	1,4
1981	57,6	95,2	-	1,6
1982	81,9	111,1	60,4	2,4
1983	57,6	119,8	59,8	3
1984	40,1	76,6	55,2	2,5
1985	141,1	62,4	55	2
1986	101,9	60,6	56,5	1,9
1987	20,9	45,1	50	1,3
1988	353,6	40,6	49,6	1
1989	100,4	50,7	51,9	1
1990	14,9	39,3	46,7	0,6
1991	15,8	37,4	41,3	0,5
1992	2,9	14	39,2	0,5
1993	0	11,9	33,4	0,3
1994	0	11,2	29,6	0,2
1995	0	10	29,2	0,2
1996	0	9,7	29	0,1
1997	0,4	8,5	26,5	0,1
1998	0	7,6	24,6	0
1999	0,2	5,3	22,6	-
2000	0	5,8	19,8	-
2001	0	4,9	20,2	-
2002	0	4,7	19,7	-
2003	0	3,7	19,4	-

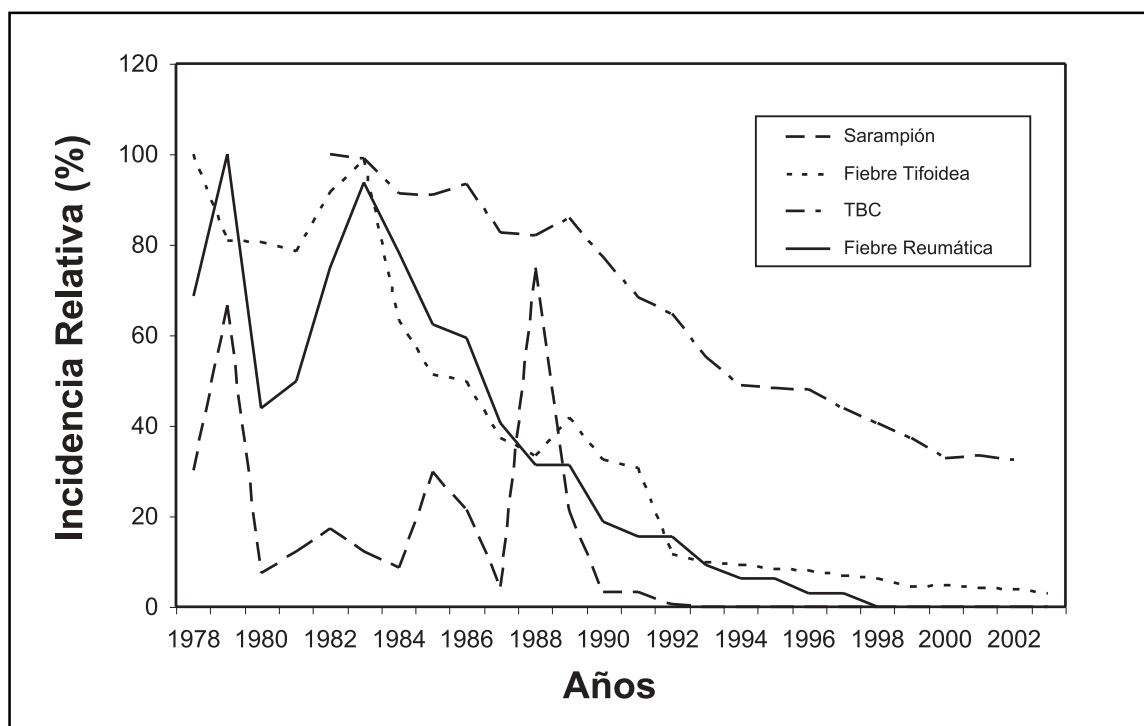


Figura 1. Incidencia relativa de las enfermedades infecciosas seleccionadas, en Chile, 1978-2003.

La incidencia de sarampión disminuyó de una tasa de 493,2/100.000 habitantes en 1961, a cero en 2003. Los casos de fiebre tifoidea llegaron a su máximo punto en 1978, con 121,2/100.000 habitantes y han bajado gradualmente hasta la tasa de 3,7/100.000 habitantes en 2003. Similarmente, la incidencia de fiebre reumática disminuyó de una tasa de sobre 3/100.000 habitantes en el año 1979, a cero en 1998, último año en el cual se consignó esta enfermedad en el MINSAL. Finalmente, los casos de tuberculosis han tenido un descenso gradual y sostenido, pasando de 60,4/100.000 habitantes en 1982 a 19,4/100.000 en 2003 (Tabla 2).

La incidencia de DM1 en niños y niñas de Santiago¹⁴ ha aumentado progresivamente en los últimos 18 años (Figura 2). Específicamente, la tasa anual aumentó entre 1986 y 2003, de 2,05/ a 8,47/100.000 y de 3,11/ a 6,61/100.000 en niños y niñas, respectivamente (Tabla 3). Existen pocos estudios epidemiológicos chilenos comparables de asma y artritis reumatoide (Tabla 4). Se encon-

traron dos estudios de asma en escolares con metodología similar, que muestran una prevalencia ascendente entre 1979 y 1996 de 5,4% a 10,1% y de 4,2% a 11,9% en escolares de 6 a 8 años y de 12 a 14 años, respectivamente. En estudios poblacionales generales, se observó un aumento de la prevalencia de asma, de 0,2% a 1,4% entre los años 1977 y 1994 (Tabla 4). Por su parte, la prevalencia de artritis reumatoide en la población general, se ha incrementado gradualmente de 0,4% a 1,8% entre 1963 y 1983 (Tabla 4).

DISCUSIÓN

Los datos analizados sugieren que en Chile los cambios epidemiológicos con disminución de patologías infecciosas versus el aumento de las relacionadas a una respuesta inmune inadecuada, presentan una tendencia similar a la descrita en países desarrollados. Aunque el fenómeno encon-

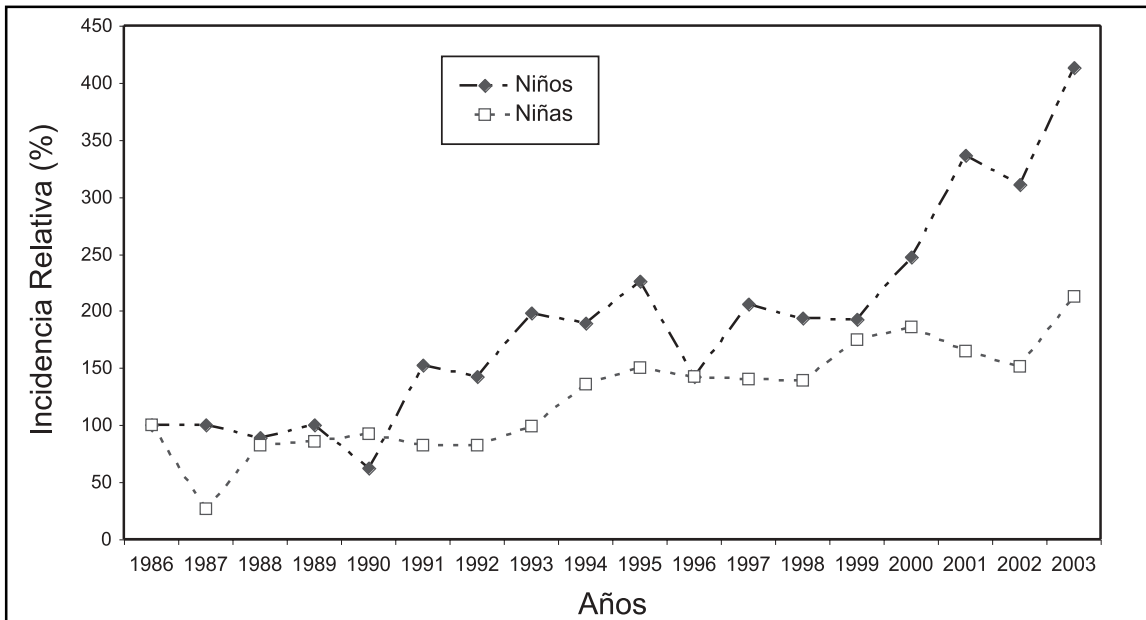


Figura 2. Incidencia relativa de DM1 en niños y niñas en Chile, 1986-2003.

Tabla 3. Incidencia de DM1 en niños y niñas de Santiago entre 1986-2003 por 100.000 habitantes¹⁴

Año	Niños	Niñas
1986	2,05	3,11
1987	2,05	0,83
1988	1,83	2,57
1989	2,05	2,66
1990	1,27	2,88
1991	3,12	2,57
1992	2,93	2,57
1993	4,07	3,09
1994	3,88	4,24
1995	4,63	4,66
1996	2,93	4,43
1997	4,22	4,38
1998	3,97	4,32
1999	3,96	5,45
2000	5,08	5,80
2001	6,90	5,13
2002	6,38	4,72
2003	8,47	6,61

trado es interesante, hay que tener cautela al sacar conclusiones, porque en nuestro país las estadísticas sobre enfermedades infecciosas tienen representatividad nacional y han sido de buena calidad durante todo el período analizado; en cambio, los datos sobre enfermedades no infecciosas no son comparables, ya que no hay registros nacionales para las patologías incluidas en este trabajo. Los datos se refieren a estudios limitados, con tamaños muestrales más bien pequeños y en determinadas edades. Otro aspecto que debe tomarse en cuenta es que algunos criterios de definición de patologías (por ejemplo asma y diabetes) han cambiado en el curso del tiempo. Estos dos aspectos constituyen la principal limitación del presente trabajo; sin embargo, junto con esto, debemos decir que los estudios que se incluyeron en el análisis tenían una metodología adecuada y las tendencias de todas las condiciones evaluadas fueron semejantes y claras. El hecho que algunas definiciones de patologías cambien a lo largo del tiempo no es modificable y afecta a casi todos los análisis de este tipo que se han publicado; en nuestro caso, hemos indicado los datos en que este factor puede estar influyendo para alertar al lector acerca del problema.

Tabla 4. Prevalencia (%) de asma en escolares y población general (1977-1999) y artritis reumatoide en población general (1963-1983)

Patología	Año estudio	Edades	Prevalencia	Referencia
Asma escolares	1979	6-8 años	5,2	8
		12-14 años	4,2	
Asma escolares (Estudio ISAAC)	1992-1996	6-7 años	10,1	9
		13-14 años	11,95	
Asma total	1977	Población general	0,2	10
Asma total	1993-1994	Población general	1,4	11
Artritis reumatoide	1963-1964	Población general	0,4	12
Artritis reumatoide	1977	Población general	1,22	13
	1983		1,8	

La información nacional sobre enfermedades infecciosas muestra una clara disminución en la incidencia a través del tiempo, similar a lo observado en estudios europeos y norteamericanos^{1,5,15}. El fenómeno obedece a múltiples factores, entre los que cabe destacar el uso efectivo de antibióticos, de un programa de vacunación eficiente de alta cobertura y de una mejoría en el saneamiento ambiental, higiene general y condiciones socioeconómicas.

En el aumento reciente de las enfermedades atópicas y autoinmunes en los países desarrollados, se reconoce la participación de un conjunto de factores genéticos, ambientales y socioeconómicos. Los que sufren de estas enfermedades portan rasgos genéticos que los predisponen a ellas. Por ejemplo en Japón, los alelos HLA que aumentan el riesgo de desarrollar DM1 tienen muy baja frecuencia y esto se traduce en una incidencia más reducida de DM1 entre los japoneses en comparación con poblaciones caucásicas¹⁶. Similarmente, la frecuencia de concordancia entre gemelos monozigotos para DM1 (40%) y asma (75%), demuestra claramente una predisposición genética para estas enfermedades^{17,18}. Sin embargo, la genética no logra explicar la totalidad de los cambios epidemiológicos observados, ya que se han producido a una velocidad no compatible con la aparición de nuevas mutaciones. Es probable que también sean importante cambios en la exposición a ciertos factores ambientales como virus, bacterias,

aeroalergenos contaminantes y nutrientes^{1,5}. Un buen ejemplo de la influencia de este tipo de factores, es la similitud en la frecuencia de nuevos casos de DM1 que los hijos de inmigrantes pakistaníes en el Reino Unido tienen con la población local, la cual es 10 veces más alta que la incidencia de DM1 en Pakistán¹⁹.

Es interesante analizar la asociación de enfermedades atópicas y autoinmunitarias a partir de una disminución en infecciones. Se sabe que la respuesta inmune está modulada por los fenotipos de tipo Th1 y Th2, mediados por citoquinas específicas para cada tipo de respuesta y que normalmente están controlados entre ellos. Cuando predomina uno de ellos, por ejemplo, cuando existe el fenotipo asociado con un aumento de la respuesta Th2, generalmente, se observa sensibilización y enfermedades atópicas, como eczema o asma^{20,21}. Por su parte, las respuestas de tipo Th1, generalmente provocadas por patógenos microbianos intracelulares, regulan negativamente la inmunidad de tipo Th2. Así, el menor contacto con microorganismos y menor ocurrencia de enfermedades infecciosas a temprana edad conduciría a una respuesta mitigada en la dirección Th1, resultando en un predominio de la respuesta Th2⁵. Este argumento se ha usado para explicar el predominio de glomerulonefritis membrano proliferativa en países en desarrollo, en comparación a las glomerulonefritis de otros tipos que predominan en países desarrollados²², algunas enfermedades respiratorias²³, enfermedad inflamatoria intestinal cró-

nica²⁴, así como también en la respuesta a algunas vacunas, como la BCG²⁵. Otro ejemplo interesante es la protección a la atopia conferida por la seropositividad al virus de la hepatitis A²⁶. Las células T expresan un gen (TIM-1) durante el desarrollo de las respuestas Th2 que regula la producción de citoquinas. Este gen es, además, uno de los receptores para el virus de la hepatitis A, lo que sugiere que el efecto protector de esta infección resulta de una inmunomodulación directa desde el contacto con el virus. La demostración experimental de este tipo de fenómenos es necesaria para validar la hipótesis de la higiene.

Resulta interesante analizar la incidencia de la diabetes. Actualmente hay consenso en que la prevalencia global de diabetes está aumentando^{27,28}, pero es importante destacar que en este análisis debe entrar sólo la DM1. El último estudio epidemiológico chileno de DM1¹⁴ demuestra un aumento constante de casos nuevos en los últimos 18 años. Estos datos están corroborados por informes previos de prevalencia e incidencia de DM1 por los mismos autores²⁹. Sin embargo, llama la atención que, aunque vaya en aumento, la tasa nacional está por debajo de la de países desarrollados y sobre todo de España³⁰. Esto podría explicarse por la etnicidad de la población chilena, la cual tiene un origen español importante, mezclado con grupos autóctonos (principalmente mapuche). Estudios previos han demostrado que la incidencia de DM1 en mapuches, no sólo es significativamente inferior a la del resto del país, sino una de las más bajas del mundo³¹ y esto podría explicar, al menos parcialmente, las tasas nacionales más bajas. Será importante continuar la evaluación epidemiológica de DM1 en los diferentes grupos étnicos del país para determinar si también ellos siguen el patrón al alza de los últimos años.

Los cuatro estudios de prevalencia de asma en Santiago que hemos incluido en el análisis, demuestran un aumento en el número de personas afectadas, tanto en jóvenes, como en la población general. Resulta muy difícil comparar los datos

publicados sobre asma, ya que a lo largo del tiempo en el mundo han cambiado significativamente las definiciones y las metodologías usadas. Los estudios ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) han intentado evitar este problema utilizando métodos estandarizados³². Los últimos datos chilenos muestran una alta prevalencia de síntomas respiratorios relacionados con asma en los niños⁹. Se ha postulado que el aumento de los contaminantes atmosféricos estarían implicando en el aumento de las manifestaciones clínicas, más que en la incidencia del asma bronquial^{33,34}. Datos publicados por Corvalán y cols (2005), indican que el nivel socioeconómico sería responsable de al menos parte de los resultados encontrados, observándose que a mayor pobreza mayor cantidad de síntomas de asma³⁵.

La evaluación de la epidemiología nacional de la artritis reumatoide es limitada, debido al escaso número de publicaciones. Sólo existen datos hasta la década 1980-89, lo que impide establecer la tendencia durante el periodo transicional que vivió el país durante las últimas décadas. Es importante recalcar que durante nuestra búsqueda bibliográfica no se encontraron estudios epidemiológicos locales sobre enfermedad de Crohn o esclerosis múltiple, dos patologías habitualmente incluidas en este tipo de análisis.

Los resultados que presentamos nos llevan a las siguientes conclusiones: aunque los datos disponibles no son óptimos, sugieren que en Chile se observa el cambio en el patrón epidemiológico de enfermedades ya descrito en países desarrollados. Segundo, la evidencia reciente de la literatura general y nacional apoyan la teoría de la higiene en la aparición de atopia, pero no en el aumento observado de síntomas de asma. Tercero, es urgente que la comunidad médica nacional tome conciencia de la necesidad de producir estudios locales, que permitan establecer los patrones de enfermedad en el país; esto es indispensable para proponer acciones efectivas que mejoren la salud de nuestra población.

REFERENCIAS

1. BACH JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002; 347: 911-20.
2. KILPI T, KERO J, JOKINEN J, SYRJANEN R, TAKALA AK, HOVI T ET AL. Common respiratory infections early in life may reduce the risk of atopic dermatitis. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 620-6.
3. LEIBOWITZ U, ANTONOVSKY A, MEDALIE JM, SMITH HA, HALPERN L, ALTER M. Epidemiological study of multiple sclerosis in Israel. II. Multiple sclerosis and level of sanitation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1966; 29: 60-8.
4. STRACHAN DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989; 299: 1259-60.
5. RAUTAVA S, RUUSKANEN O, OUWEHAND A, SALMINEN S, ISOLAURI E. The hygiene hypothesis of atopic disease—an extended version. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 378-88.
6. KEMP A, BJORKSTEN B. Immune deviation and the hygiene hypothesis: a review of the epidemiological evidence. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14: 74-80.
7. ALBALA C, VIO F. Epidemiological transition in Latin America: the case of Chile. *Public Health* 1995; 109: 431-42.
8. VALENZUELA P, GÓMEZ G, GALLEGUILLOS F. Prevalencia del asma bronquial en escolares de Santiago, Chile. *Rev Méd Chile* 1981; 109: 259-66.
9. MALLOL J, CORTEZ E, AMARALES L, SÁNCHEZ I, CALVO M, SOTO S ET AL. Prevalencia del asma en escolares chilenos. Estudio descriptivo de 24.470 niños. ISAAC-Chile. *Rev Méd Chile* 2000; 128: 279-85.
10. MEDINA E, KAEMPFER AM. Morbilidad y atención médica en el gran Santiago. *Rev Méd Chile* 1979; 107: 155-68.
11. MEDINA E, KAEMPFER AM, CORNEJO E, HERNÁNDEZ E, WALL V. Características y manejo de la morbilidad en Santiago en 1993. *Rev Méd Chile* 1994; 122: 1421-7.
12. GÓMEZ-CARPIO M, ARAB P, MEDINA E, SAFFIE F, GORDILLO H. Epidemiología de la artritis reumatoidea en Chile. *Rev Méd Chile* 1966; 94: 315-22.
13. MEDINA E, KAEMPFER AM, CUMSILLE F, MEDINA R. Encuesta de morbilidad y atención médica. Santiago. *Bol Oficina Sanit Panam* 1987; 102: 594-605.
14. CARRASCO E, PÉREZ-BRAVO F, DORMAN J, MONDRAGÓN A, SANTOS JL. Increasing incidence of type 1 Diabetes in population from Santiago of Chile: Trends in a period of 18 years (1986-2003). *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22: 34-7.
15. JOUSSEMET M, DEPAQUIT J, NICAND E, MAC NAB C, MEYNARD JB, TEYSSOU R ET AL. Fall in the seroprevalence of hepatitis A in French youth. *Gastroenterol Clin Biol* 1999; 23: 447-5.
16. ABIRU N, KAWASAKI E, EGUCHI K. Current knowledge of Japanese type 1 diabetic syndrome. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18: 357-66.
17. BACH JF. Insulin-dependent diabetes mellitus as an autoimmune disease. *Endocr Rev* 1994; 15: 516-42.
18. SKADHAUGE LR, CHRISTENSEN 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.
19. BODANSKY HJ, STAINES A, STEPHENSON C, HAIGH D, CARTWRIGHT R. Evidence for an environmental effect in the aetiology of insulin dependent diabetes in a trans migratory population. *BMJ* 1992; 304: 1020-2.
20. ROBINSON DS, HAMID Q, YING S, TSICOPOULOS A, BARKANS J, BENTLEY AM ET AL. Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. *N Engl J Med* 1992; 326: 298-304.
21. LEUNG DY, BIEBER T. Atopic dermatitis. *Lancet* 2003; 361: 151-60.
22. HURTADO A, JOHNSON RJ. Hygiene hypothesis and prevalence of glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2005; (97): S62-7.
23. MCGUIRK P, HIGGINS SC, MILLS KH. Regulatory cells and the control of respiratory infection. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005; 5: 51-5.
24. DANESE S, SANS M, FIOCCHI C. Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors. *Autoimmun Rev* 2004; 3: 394-400.
25. TETTEH JK, ADDAE MM, ISHIWADA N, YEMPEWU SM, YAMAGUCHI S, OFORI-ADJEI D ET AL. Plasma levels of Th1 and Th2 cytokines in Ghanaian children with vaccine-modified measles. *Eur Cytokine Netw* 2003; 14: 109-13.
26. MCINTIRE JJ, UMETSU SE, MACAUBAS C, HOYTE EG, CINNOGLU C, CAVALLI-SFORZA LL ET AL. Immunology: hepatitis A virus link to atopic disease. *Nature* 2003; 425: 576.
27. MALIK M, BAKIR A, SAAB BA, ROGLIC G, KING H. Glucose intolerance and associated factors in the multi-ethnic population of the United Arab Emirates: results of a national survey. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 69: 188-95.

28. WILD S, ROGLIC G, GREEN A, SICREE R, KING H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-5.
29. CARRASCO E, PÉREZ-BRAVO F, SANTOS JL, LÓPEZ G, CALVILLÁN M, WOLFF C ET AL. One of the lowest validated incidence rates of insulin dependent diabetes mellitus in the Americas: Santiago, Chile. *Diabetes Res Clin Pract* 1996; 34: S153-7.
30. SERRANO-RÍOS M, GODAY A, MARTÍNEZ LARRAD T. Migrant populations and the incidence of type 1 diabetes mellitus: an overview of the literature with a focus on the Spanish-heritage countries in Latin America. *Diabetes Metab Res Rev* 1999; 15: 113-32.
31. LARENAS G, MONTECINOS A, MANOSALVA M, BARTHOU M, VIDAL T. Incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in the IX region of Chile: ethnic differences. *Diabetes Res Clin Pract* 1996; 34: S147-51.
32. MALLOL J, SOLE D, ASHER I, CLAYTON T, STEIN R, SOTO-QUIROZ M. Prevalence of asthma symptoms in Latin America: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Pulmonol* 2000; 30: 439-44.
33. ANDERSON HR. Air pollution and trends in asthma. *CIBA Foundation Symposium* 1997; 206: 190-202.
34. VALDIVIA G. Asma bronquial y enfermedades atópicas como problema emergente de Salud Pública: nuevas hipótesis etiológicas. La experiencia de sociedades desarrolladas. *Rev Méd Chile* 2000; 128: 339-46.
35. CORVALÁN C, AMIGO H, BUSTOS P, RONA RJ. Socioeconomic Risk Factors for Asthma in Chilean Young Adults. *Am J Public Health* 2005; [Epub ahead of print].