



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



Factores de riesgo asociados a asma
en escolares de cuatro ciudades de
la República Mexicana (Ciudad
Juárez, Chihuahua, Córdoba,
Xalapa) de acuerdo al estudio Global
Asthma Network 2017.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN :

ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA
PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

Dra. Christian Berenice Hernández Pérez

TUTOR:

Dra. Blanca Estela Del Río Navarro



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA

A mi hija Anna Paula, el sol de mi vida, porque al mirarte por primera vez iluminaste y cambiaste mi mundo e hiciste que quisiera ser cada día mejor persona, sólo por ti.

HOJA DE FIRMAS

DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



DRA. BLANCA ESTELA DEL RÍO NAVARRO
ALERGÓLOGA E INMUNOLOGA CLÍNICA PEDIATRA
JEFE DE SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA

HOJA DE FIRMAS



DR. OMAR JOSUE SAUCEDO RAMIREZ
ALERGÓLOGO E INMUNOLOGO CLÍNICO PEDIATRA
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



DR. ARTURO BERBER ESLAVA
DOCTOR EN INMUNOLOGÍA
ASESOR METODOLÓGICO EXTERNO



DRA. NAYELY REYES NORIEGA
ASESOR METODOLÓGICO INTERNO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

ÍNDICE

ANTECEDENTES	3
MARCO TEÓRICO	4
DEFINICIÓN DE ASMA	4
FISIOPATOLOGÍA DE ASMA	5
DIAGNÓSTICO DE ASMA	8
TRATAMIENTO DE ASMA	13
PREVALENCIA MUNDIAL DE ASMA	19
PREVALENCIA NACIONAL DE ASMA	29
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE CIUDAD JUÁREZ	32
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE CHIHUAHUA	34
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE CÓRDOBA	36
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE XALAPA	37
FACTORES FRECUENTEMENTE ASOCIADOS CON ASMA	39
a) <i>Predisposición genética</i>	40
b) <i>Disparadores comunes en los pacientes con asma</i>	42
c) <i>La contaminación del aire</i>	44
d) <i>Moho y humedad</i>	50
e) <i>Animales</i>	52
f) <i>Infecciones de vías respiratorias</i>	61
g) <i>Humo de tabaco ambiental</i>	65
h) <i>Antibióticos</i>	69
i) <i>Paracetamol</i>	73
j) <i>Prematurez</i>	77
k) <i>Lactancia materna</i>	78
l) <i>Cesárea</i>	83
m) <i>Obesidad</i>	85
n) <i>Rinitis alérgica</i>	92
ñ) <i>Dermatitis atópica</i>	94
o) <i>Tratamiento para asma en el primer año de vida</i>	96
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	97
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	97
JUSTIFICACIÓN	98
OBJETIVOS	98
OBJETIVO GENERAL	98
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	98
MÉTODOS	99
CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN	100
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	101
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	102
RESULTADOS DEL ESTUDIO	111
DISCUSIÓN.....	116

CONCLUSIONES	126
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	127
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	128
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	147
ANEXOS	148

ANTECEDENTES

El asma es una enfermedad heterogénea, caracterizada por diferentes aspectos clínicos y perfiles fisiopatológicos, donde la inflamación crónica de la vía aérea está asociada con obstrucción reversible del flujo de aire e hiperreactividad bronquial, la cual se manifiesta con síntomas como sibilancias, tos, disnea y opresión torácica.¹ El asma es una de las enfermedades respiratorias crónicas más comunes de la infancia que afecta del 1-18% de la población en diferentes países ² afectando a 339 millones de personas alrededor del mundo y continúa siendo un problema de salud pública.³ En México, de acuerdo con cifras de la Organización mundial de la Salud, 8.5 millones de personas padecen asma; es decir, 7% de la población.^{4,5} De acuerdo al International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) fase III en la ciudad de México se reportó una prevalencia acumulada de asma para niños de 6-7 años de 4.5% y una prevalencia actual de asma de 6.8%.⁶

La prevalencia de asma ha incrementado en la última década, lo que ha motivado a realizar múltiples estudios epidemiológicos a nivel internacional. Uno de los estudios más importantes es el International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC por sus siglas en inglés o bien, Estudio Internacional de asma y alergias en niños), diseñado para maximizar el valor de la investigación epidemiológica de asma. Dicho programa consistió en 3 fases y finalizó en diciembre de 2012, mismo año en que se fundó el programa Global Asthma Network (GAN)³ con la finalidad de continuar el trabajo de ISAAC en el campo de investigación de asma. En México, existen reportes aislados sobre la prevalencia de la enfermedad y los factores de riesgo asociados a esta enfermedad.

Debido al incremento de la prevalencia de asma en los últimos años, aspectos como la tasa de ausentismo laboral y escolar también se ha visto incrementados, ocasionando costos económicos en el sistema de salud, convirtiéndose en un problema de salud pública.

Es importante conocer la prevalencia de asma en la población infantil de México para determinar si existen factores de riesgo ambientales que estén relacionados con el aumento de la prevalencia de asma en distintos estados de la República Mexicana.

Se han realizado múltiples estudios epidemiológicos en los últimos 10 años, con el propósito de conocer los factores de riesgo para asma en edad pediátrica. Los factores de riesgo que se han investigado son lactancia materna, edad de introducción de alimentación complementaria, la exposición al humo de tabaco en edades tempranas, nacimiento por cesárea, el uso de antibióticos y paracetamol a edades tempranas e incluso durante el periodo perinatal. Sin embargo, son pocos los estudios que se han realizado en México que nos aportan datos sobre estos factores de riesgo en este grupo etario.

MARCO TEÓRICO

Definición de Asma

El Asma es una de las enfermedades respiratorias crónicas más comunes de la infancia que afecta del 1-18% de la población en diferentes países. El asma es una enfermedad heterogénea, caracterizada por diferentes aspectos clínicos y perfiles fisiopatológicos. La inflamación crónica de la vía aérea presente en el asma está asociada con obstrucción reversible del flujo de aire e hiperreactividad bronquial, la cual se manifiesta con síntomas como sibilancias, tos, disnea y opresión torácica. Tanto los síntomas como la limitación del flujo de aire varían de forma característica con el tiempo y en intensidad. Estas variaciones a menudo son desencadenadas por factores como el ejercicio, la exposición a alérgenos o irritantes, cambios en el clima o infecciones respiratorias virales.^{1,2}

El asma es una enfermedad crónica importante que afecta gravemente la salud infantil en todo el mundo.⁷ En los últimos años, la morbilidad y la mortalidad causadas por el asma han aumentando.⁸

Fisiopatología de asma

La inflamación de las vías respiratorias es un rasgo prominente del asma. La inflamación de tipo alérgica (linfocitos T cooperadores tipo 2 (TH2)) ocurre en > 80% de los niños y en la mayoría de los adultos con asma en asociación con la sensibilización a los alérgenos ambientales, como los de los ácaros del polvo, hongos, animales y pólenes.⁹ Esta sensibilización a menudo se asocia con otras manifestaciones clínicas de atopia, como dermatitis atópica (eccema), rinoconjuntivitis alérgica y alergia alimentaria. El infiltrado inflamatorio que acompaña a las respuestas de los linfocitos T cooperadores tipo 2 (TH2) está compuesto principalmente por eosinófilos, pero también incluye mastocitos, basófilos, neutrófilos, monocitos y macrófagos. La activación celular y la liberación de mediadores inflamatorios en el asma se evidencia por la desgranulación de los mastocitos y la vacuolación de eosinófilos.¹⁰

La sensibilización alérgica también requiere una interacción entre las células dendríticas (DC) presentadoras de antígeno de las vías respiratorias y las células T especializadas. Este mecanismo implica el procesamiento del alérgeno en péptidos pequeños y la selectiva presentación del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) clase II de estos péptidos procesados a los receptores de células T de células T vírgenes.¹¹ La señalización eficaz de alérgenos también requiere interacciones coestimuladoras entre las DC y las células T que tienen lugar en las colecciones locales de linfocitos, lo que resulta en la diferenciación de las células T en células T de tipo TH2. Estas células T de tipo TH2 secretan las citoquinas pro-alérgicas, IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), que a su vez conduce a las respuestas de IgE, de mastocitos y de eosinófilos que son características del asma alérgica. Muchos de los alérgenos relacionados con el asma, como los de

ácaros del polvo, cucarachas, animales y hongos, exhiben propiedades enzimáticas que les permiten penetrar la barrera epitelial e interactuar directamente con las DC de la mucosa. Durante este tiempo, las DC quiescentes se transforman para expresar una serie de adhesión celular y moléculas coestimuladoras. Estas moléculas son reconocidas por las células T vírgenes, que interactúan con las DC para crear una sinapsis inmunológica que facilita la presentación de alérgenos. Mientras que una minoría de células TH2 específicas de alérgenos migran al folículo de células B para iniciar el cambio de clase de inmunoglobulina de IgM a IgE, otras se trasladan a la mucosa de las vías respiratorias, bajo la influencia de los quimioatrayentes, para provocar la respuesta inflamatoria de tipo TH2 y la respuesta asociada de secreción de citoquinas pro-alérgicas.^{10,12}

Una vez sensibilizada, una mayor exposición de las vías respiratorias al alérgeno, da como resultado una respuesta de broncoconstricción (**RBC**) de tipo temprano impulsada por mastocitos, que dura de 5 a 90 minutos e involucra la liberación de histamina dependiente de IgE, prostaglandina D2 y leucotrieno C4 (LTC4), que posteriormente se convierte en LTD4 y LTE4. La respuesta de bronco-constricción temprana es seguida por una respuesta de fase tardía (**LAR**) que evoluciona durante 3 a 12 horas, y está vinculada a la infiltración y activación de leucocitos (especialmente eosinófilos) con la generación adicional de LTC4, la liberación de citocinas TH2 de los mastocitos y las células T y un aumento en la capacidad de respuesta de la vía aérea. Aunque la respuesta de bronco-contricción y la respuesta de fase tardía se han estudiado en humanos y modelos animales para diseccionar los mecanismos alérgicos del asma, estas dos respuestas no están acompañadas por la inflamación crónica persistente que caracteriza a la mayoría de los casos de asma.¹⁰

El papel principal de las células T reguladoras en las vías respiratorias asmáticas es controlar el perfil de células inflamatorias.¹¹ Se han descrito las funciones de una variedad de otras células T en diferentes subtipos de asma, incluida la asociación de células TH1 y células TH17 con asma neutrófila. En el asma alérgica eosinofílica y en el asma no alérgico,¹³ el inicio de las respuestas inmunes

de tipo T2 se produce a través de la secreción de las citocinas derivadas de células epiteliales IL-25, IL-33 y linfopoyetina tímica estromal (TSLP). Estas citoquinas inducen un nuevo subgrupo linfoide innato (neurocitos, un tipo de células linfoides innatas del grupo 2 (ILC2s)) para producir las citocinas de tipo T2 IL-5, IL-9 e IL-13.¹⁴

Los niveles totales de IgE usualmente son más elevados en asma alérgica, pero la separación de estos dos fenotipos no puede ser únicamente basado en los niveles de IgE total en suero porque sustancialmente se sobreponen entre los dos grupos. La eosinofilia en sangre periférica puede ser visto en el asma alérgica o no alérgica y se puede correlacionar con la obstrucción de la vía aérea y predecir exacerbaciones.¹⁵ El tratamiento con anti-IgE (Omalizumab) se sugiere en pacientes con asma alérgica moderada o grave que no se controla con dos o más tratamientos de control más medicación sintomática según las necesidades (dosis moderadas de corticoesteroide inhalado (ICS)/ agonista β 2 de acción prolongada (LABA)).¹⁶

Aunque gran parte del enfoque en la fisiopatología del asma se ha centrado en los impulsores positivos de la inflamación, la resolución defectuosa de la inflamación se está surgiendo como un mecanismo que también podría estar involucrado en el asma. El hecho de no regular adecuadamente la respuesta inflamatoria podría resultar en la supervivencia prolongada de los mastocitos y los eosinófilos como resultado del medio de citocinas de la vía aérea asmática. Además, un nuevo paradigma importante en la fisiopatología del asma es el papel potencial de las lipoxinas y resolvinas como mediadores de la resolución endógena de la inflamación. Por ejemplo, la lipoxina A4 puede inducir la apoptosis de los eosinófilos y disminuir la actividad de los ILC2 y de los linfocitos asesinos naturales, y la producción de lipoxina A4 se reduce en las vías respiratorias asmáticas.¹⁰

En el asma, la pared de la vía aérea se espesa en proporción a la gravedad y la duración de la enfermedad. Esta remodelación implica un aumento en el músculo liso de las vías respiratorias, engrosamiento de la lámina reticular subepitelial, deposición de matriz a lo largo de la pared de las vías respiratorias, angiogénesis,

proliferación neuronal y metaplasia epitelial de la mucosa, un proceso que implica la aparición de células mucosas en nuevas áreas de las vías respiratorias y aumento de la producción de moco. Se cree que estos eventos subyacen a la hipersensibilidad de las vías respiratorias, mientras que el moco forma tapones que pueden extenderse a las vías respiratorias pequeñas y provocar atrapamiento de aire e hiperinflación. Además, la metaplasia de las células epiteliales del cáliz se debe a las acciones de IL-4, IL-9 e IL-13, así como a la secreción de factores de crecimiento como los miembros de la familia del factor de crecimiento epidérmico, que causan estrés celular y lesiones en el epitelio. El daño epitelial resulta de la separación de las células columnares de las células basales. El engrosamiento de la membrana basal subepitelial se limita a la lámina reticular y resulta de la deposición de colágenos I, III, V y VI de "tipo de reparación" junto con periostina, tenascina, osteopontina y fibronectina.¹⁰

El colágeno subepitelial es producido por una vaina de miofibroblastos que se encuentran debajo del epitelio. Se establece una unidad trófica mesenquimatosa epitelial, ubicada entre las capas del músculo liso y epitelial de la vía aérea, en respuesta a la lesión de las células epiteliales. La producción de factor de crecimiento mejorada se produce como consecuencia directa de la lesión epitelial y la reparación tardía, y en este sentido se asemeja a un escenario de herida crónica. Finalmente, la migración de pericitos microvasculares subepiteliales y la proliferación de fibroblastos seguidos de su diferenciación en miofibroblastos contribuyen a fibrosis mucosa, hiperplasia muscular y la reducción de la distancia entre las células musculares lisas de las vías respiratorias y el epitelio.¹⁰

Diagnóstico de Asma

El asma es una de las enfermedades crónicas más comunes en el mundo desarrollado y en vías de desarrollo, pero su diagnóstico puede ser difícil. Aunque los síntomas que incluyen sibilancias, opresión en el pecho y dificultad para respirar a menudo se consideran características esenciales del asma en los seres humanos, el adagio "Todo lo que es asma no tiene sibilancias y todo lo que es

sibilancia no es asma" es cierto. Los estudios epidemiológicos que se basan en el "diagnóstico médico" de asma sobreestiman la verdadera prevalencia de la enfermedad debido a una clasificación errónea.¹⁰

El asma es una entidad heterogénea que resulta de interacciones complejas entre factores ambientales y genéticos. Ningún síntoma o signo característico es totalmente específico, por lo que en ocasiones no es fácil confirmar o rechazar el diagnóstico.¹⁷

El diagnóstico de asma generalmente comienza cuando un niño o adulto presenta una variedad de síntomas respiratorios espontáneos que incluyen tos recurrente y despertar nocturno, junto con síntomas desencadenados por estímulos externos, como alérgenos, infecciones virales, ejercicio y aire frío. En los adultos, una historia de asma o "episodios bronquíticos" recurrentes en la infancia es una pista importante para el diagnóstico. Sin embargo, no se debe hacer un diagnóstico de asma solo en las características clínicas. La definición de asma requiere una combinación de síntomas clínicos apropiados en asociación con una limitación reversible documentada del flujo aéreo y/o hipersensibilidad de las vías respiratorias.¹⁰ Si bien la reversibilidad de la obstrucción de la vía aérea y la hipersensibilidad se consideran características del asma, la sensibilidad y especificidad de los criterios diagnósticos para identificar estos síntomas están mal definidas. Las directrices han agregado la importante dimensión extra de la inflamación de las vías respiratorias al diagnóstico de asma, que se mide por el recuento de eosinófilos en el esputo o la sangre y/o el aumento del óxido nítrico exhalado fraccional (FeNO).^{18,19}

Como el asma suele ser muy variable, los resultados de la espirometría normal no excluyen la enfermedad. Las ayudas de diagnóstico adicionales incluyen pruebas repetidas a lo largo del tiempo y monitoreo diurno del flujo espiratorio pico (PEF) utilizando un medidor de PEF portátil. Si los resultados de la espirometría permanecen normales, se debe considerar la prueba de provocación bronquial con metacolina inhalada o manitol para establecer si existe una hipersensibilidad de las vías respiratorias como otro rasgo característico del asma, aunque se puede observar cierta variabilidad en las respuestas. Para realizar esta prueba, el

paciente inhala concentraciones crecientes de la sustancia de desafío hasta que haya una caída de $\geq 20\%$ en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) desde el valor de control de solución salina. Cada agente de desafío tiene un umbral de concentración para la caída que identifica el asma. La prueba de ejercicio o, como alternativa, la hiperventilación eucápnica, que imita el volumen de aire intercambiado durante el ejercicio, es otro método para descubrir la hipersensibilidad y es especialmente útil para diagnosticar el asma en niños.¹⁰

La documentación de la inflamación de las vías respiratorias relacionada con el asma es un importante desarrollo reciente en el diagnóstico del asma y es especialmente útil para descartar el asma, ya que muchas enfermedades pueden producir síntomas similares al asma y proporcionar resultados positivos en las pruebas descritas anteriormente. Las recientes directrices del Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Atención del Reino Unido (NICE) para el diagnóstico de asma resaltaron la necesidad urgente de incorporar el uso de biomarcadores inflamatorios, como los recuentos de eoinófilos de FeNO y esputo, para un diagnóstico confiable del asma tipo T2.¹⁹ Si el diagnóstico aún es cuestionable, entonces un enfoque práctico es tratar al paciente con medicamentos que sean apropiados para su nivel de gravedad definido por las pautas nacionales o internacionales para el asma. Si los síntomas del paciente se vuelven notablemente mejores en respuesta a este tratamiento, la causa probable es el asma. Las posibles otras causas de sibilancias y síntomas similares a los del asma siempre deben considerarse ante una respuesta deficiente a un ensayo de tratamiento, y pueden incluir Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), obstrucción de la vía aérea superior y laringoespasma en adultos e infección viral asociada en niños.

Los criterios diagnósticos de asma según la Global Initiative for Asthma (GINA) 2018 son una historia de síntomas respiratorios variables y evidencia de limitación variable del flujo de aire espiratorio. Los síntomas respiratorios son sibilancias, dificultad para respirar, opresión en el pecho, tos.²¹ Las personas con asma generalmente tienen más de uno de estos síntomas, aparecen de forma variable

con el tiempo y varían en intensidad, a menudo ocurren o empeoran durante la noche o al despertar, son desencadenados por el ejercicio, la risa, los alérgenos o el aire frío y ocurren con o empeoran con infecciones virales. La evidencia de limitación variable del flujo de aire espiratorio al menos una vez durante el proceso de diagnóstico, por ej. cuando FEV1 es bajo, se debe documentar que la relación FEV1/FVC se reduce (la relación FEV1/ FVC es normalmente más de 0.75 a 0.80 en adultos y más de 0,90 en niños). Se puede también documentar que la variación en la función pulmonar es mayor que en personas sanas (el FEV1 aumenta en más del 12% y 200 ml (en niños > 12% del valor previsto) después de inhalar un broncodilatador. Esto se llama "reversibilidad del broncodilatador" o bien, variabilidad diurna media de PEF > 10% (en niños > 13%) o FEV1 que aumenta en > 12% y 200 ml desde el inicio (en niños, en > 12% del valor previsto) después de 4 semanas de tratamiento). La reversibilidad del broncodilatador puede estar ausente durante exacerbaciones graves o infecciones virales. Mientras mayor sea la variación, o cuantas más veces se vea la variación excesiva, más seguro estará del diagnóstico de asma.²⁰

En pacientes con sospecha clínica de asma, una mejoría en los síntomas relacionada con el tratamiento de mantenimiento confirma el diagnóstico, sin embargo, en pacientes con probable asma pero con pruebas de función pulmonar normales y que no mejoran con una prueba terapéutica o en quienes el asma es poco probable, el médico tiene que descartar diagnósticos diferenciales o referir al paciente para tal fin.¹⁷

En pacientes ≥ 6 años de edad se sugiere que la sospecha clínica de asma esté basada en la presencia de dos o más síntomas clave: sibilancias, tos, disnea y opresión del pecho o sensación de pecho apretado. La tos generalmente es paroxística y de predominio nocturno. La ausencia de sibilancias no descarta el asma. Una característica del asma es la variabilidad de los síntomas, que fluctúan en intensidad y frecuencia, incluso en un mismo día. Así, es más probable que sea asma si los síntomas van y vienen con el tiempo; por ejemplo, si empeoran en la noche, en la madrugada o al despertar; si son desencadenados por realizar ejercicio físico, reírse, exponerse a alérgenos o al aire frío o si empeoran durante

infecciones virales. En algunos pacientes, las sibilancias pueden desencadenarse con la ingesta de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o betabloqueadores. Ninguno de estos síntomas y signos es específico para el asma, pero la historia familiar o personal de enfermedad alérgica (dermatitis atópica, rinitis alérgica, asma alérgica) aumenta la predisposición o la gravedad del asma.¹⁷

Las pruebas terapéuticas son otras pruebas para demostrar reversibilidad. Se considera una prueba positiva al demostrar un incremento de FEV1 > 12 % y 200 mL con 6 semanas de dosis media de un corticosteroide inhalado (200 µg de budesonida [BUD] o equivalente cada 12 horas) o 15 días de 40 mg/día de prednisona vía oral. En los niños, el criterio para reversibilidad solo es una mejora de FEV1 > 12 %.¹⁷

Una cantidad de eosinófilos en sangre periférica > 0.4 ×10⁹/L o > 3 % es un marcador de inflamación eosinofílica y por ello se relaciona con la gravedad del asma eosinofílica. Se sugiere utilizar la eosinofilia en sangre periférica, no para el diagnóstico de asma, sino como un marcador para el riesgo de exacerbaciones.¹⁷

La fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO) es un marcador indirecto de inflamación eosinofílica. Se puede considerar su realización en casos de diagnóstico incierto con datos clínicos sugestivos, pero reversibilidad ausente o incompleta y pruebas de reto para hiperreactividad bronquial negativas. El rango normal para adultos es < 25 ppb (también se reporta que para niños ≥ 6 años es < 30 ppb). GINA recomienda no usarlo para diagnóstico de asma.^{2, 17}

Al igual que en niños mayores, se sugiere que la sospecha clínica de asma en niños ≤ 5 años se base en la presencia de forma periódica o recurrente de *dos o más* de los síntomas respiratorios clave (Sibilancias, Tos, Dificultad respiratoria, Opresión del pecho o sensación de pecho apretado), que varían con el tiempo en intensidad y frecuencia. Si en los niños estos 4 síntomas presentan ciertas características, hacen más probable el diagnóstico de asma. En ocasiones, la tos persistente como único síntoma, de predominio nocturno, en la madrugada o al

despertar y/o con la realización de ejercicio físico, puede ser considerada una variante de asma en el niño pequeño.¹⁷

Para niños de 2 a 5 años es más recomendable la prueba terapéutica con esteroide inhalado a dosis media (200-400 µg de BUD o equivalente/día) durante 6 semanas. En este grupo etario, el criterio será la mejora en los parámetros clínicos, dada la dificultad para obtener FEV1. En niños ≤ 5 años se sugiere evitar pruebas de reto, ante la dificultad de obtener mediciones objetivas de obstrucción del flujo de aire y el potencial efecto irritativo de algunos agentes. Una excepción podría ser la prueba de reto con ejercicio, sencilla de realizar, reproducible y con especificidad alta, aun en el niño pequeño. Igual que con la prueba terapéutica, el criterio será el cambio en parámetros clínicos. En cuanto al FeNO se han establecido valores de referencia para niños entre 1 y 5 años, sin embargo, los resultados suelen ser altamente variables con especificidad muy baja para este grupo de edad. Por lo tanto, no se sugiere su empleo para el diagnóstico inicial del asma infantil.¹⁷

Tratamiento de Asma

Una vez establecido el diagnóstico de asma, el médico tiene que evaluar el nivel de control actual, el riesgo futuro y la gravedad de asma para establecer el nivel adecuado de tratamiento. El control actual de los síntomas del asma es el primer parámetro que se tomará en cuenta para establecer el nivel de tratamiento necesario, lo que deberá realizarse al momento de la consulta. De acuerdo a la Guía Mexicana de Asma en todas las edades y GINA 2018 en adultos, adolescentes y niños mayores de 6 años, se manejan 4 preguntas (Síntomas de día ≥ 2 veces por semana, Despertares nocturnos por asma, Uso de rescate por síntomas ≥ 2 veces por semana y limitación de actividades por asma) y se evalúan durante las últimas 4 semanas. Según los síntomas y el uso de medicación de rescate, se manejan 3 niveles de control: bien controlado (ningún síntoma), parcialmente controlado (1- 2 síntomas) o no controlado (3-4 síntomas). De

acuerdo con GINA 2018, para valorar el control en niños menores de 5 años se toma en cuenta a partir de 1 vez por semana, en lugar de 2 veces por semana como en los otros grupos de edad. Se puede considerar la evolución del asma como un proceso gradual continuo desde controlado hasta crisis asmática y viceversa.^{2, 17}

Para valorar el riesgo futuro, se incluyen tres facetas: el riesgo de exacerbaciones, el riesgo de una evolución hacia una obstrucción irreversible y el riesgo de efectos adversos secundarios a los medicamentos utilizados.

La gravedad del asma se establece con base en la historia clínica del paciente con asma, especialmente en el nivel de medicación que ha sido necesario en el pasado para mantener el control de los síntomas. Por ello, la gravedad se clasifica después de que el paciente ha recibido manejo de mantenimiento por varios meses y se encuentre estable en sus síntomas. La clasificación según GINA es Asma leve: buen control con tratamiento Paso 1 o 2, Asma moderada: buen control con tratamiento Paso 3 y Asma grave: manejo de Paso 4 o 5 necesario para mantener el control.^{2, 17}

Los objetivos del tratamiento son dos: El control de los síntomas, diurnos y nocturnos y la reducción del riesgo futuro de exacerbaciones, pérdida de la función pulmonar y efectos adversos de la medicación

Al iniciar el manejo, el médico debe seleccionar el paso más adecuado para cada paciente según la gravedad de su asma, para obtener a la brevedad un buen control de síntomas y mejoría en la función pulmonar. Una vez que se haya logrado el control del asma, se reducirá el nivel de manejo cada 3 meses; en asma claramente relacionada con alguna estación del año se puede reducir más rápidamente una vez pasada la estación implicada con las exacerbaciones. De la misma manera, se aumentará un paso al momento en que no se logre el control o que se pierda repetitivamente el control previamente logrado.¹⁷

El manejo del paciente con asma siempre tiene que iniciar con el manejo no farmacológico, que consiste en ejercicio e intentar modificar los factores mejorables del medio ambiente. Para todos los pacientes con asma es importante evitar la exposición a factores que irritan las vías aéreas. En aquellos con asma alérgica se agrega la indicación de evitar la exposición al o a los alérgenos que causan exacerbación de sus síntomas. También existen factores en relación con la alimentación, que pueden facilitar o dificultar el control del asma.¹⁷

Una vez iniciado el manejo no farmacológico, el médico prescribirá el tratamiento farmacológico necesario para controlar los síntomas agudos de tos y sibilancias durante las exacerbaciones (*rescate*) y el tratamiento cotidiano para mantener el control (*mantenimiento*). En pacientes con asma alérgica, la inmunoterapia con alérgenos, indicada por un especialista en la materia, puede reducir los síntomas y el uso de medicación.¹⁷

Las guías en las que nos basamos para el manejo del asma son la Guía Mexicana de Asma y la GINA 2018. En ambas guías se divide el tratamiento por edades, la Guía Mexicana maneja tratamiento para mayores de 12 años, niños de 6 a 11 años y niños menores de 5 años con 5 escalones de tratamiento en todas las edades. Por otro lado la GINA 2018 maneja tratamiento para adultos, adolescentes y niños mayores de 6 años con 5 pasos de tratamiento y niños menores de 5 años con cuatro pasos de tratamiento.^{2, 17}

De acuerdo a la Guía Mexicana de Asma el tratamiento del asma en niños de 6 a 11 años de edad se realiza como sigue:

Paso 1: En todos los pasos del tratamiento farmacológico del asma se inicia un medicamento de rescate para cuando el asma se activa. Se recomienda de primera elección para broncodilatación se utilice un agonista β_2 de acción rápida inhalado (SABA), por razón necesaria. Es más eficaz y tiene menos efectos adversos en comparación con otros broncodilatadores. Sugiere el bromuro de

ipratropio como alternativa cuando los SABA están contraindicados o en los niños que no toleran el SABA.¹⁷

Paso 2: El tratamiento de primera elección será un ICS a dosis baja (100-200 µg de BUD o equivalente). Sugieren los antileucotrienos como opción alternativa.¹⁷

Paso 3: Se sugiere agregar un agonista β₂ de acción prolongada (LABA) al CEI a dosis baja. Las dos opciones son Corticoesteroide inhalado a dosis baja + LABA de mantenimiento y SABA de rescate o Budesonida (BUD) o dipropionato de beclometasona (BDP) a dosis baja + formoterol de mantenimiento y rescate (estrategia SMART, Single Maintenance And Reliever Treatment). Como manejo alternativo en el Paso 3 se puede considerar duplicar la dosis de ICS a dosis media (> 200-400 µg de BUD o equivalente/día) o usar un antileucotrieno en combinación con el ICS a dosis baja.¹⁷

Paso 4: Si no se controla el asma en niños de 6-11 años con ICS a dosis baja + LABA, puede incrementarse el esteroide a dosis media (máximo 400 µg de BUD o equivalente/día) + LABA o como alternativa combinar el ICS a dosis media con los otros controladores. Un manejo alternativo de última opción será aumentar el ICS a dosis altas (> 400-800 µg de BUD o equivalente/día). Si aun así no se obtiene control del paciente, se manejará triple terapia, manteniendo el ICS a dosis media, por ejemplo, ICS a dosis media + LABA + antileucotrienos. Para niños que no mejoran con esta estrategia en un periodo de 6 semanas sugieren agregar al LABA un tercer medicamento controlador, como antileucotrienos o tiotropio, en ese orden de preferencia. El uso de tiotropio en sujetos entre 6 y 18 años se encuentra fuera de la indicación autorizada en México.¹⁷

Paso 5: Se mantiene el tratamiento con tres medicamentos y se incrementa el Corticoesteroide inhalado a dosis altas. Existen dos opciones para triple manejo: ICS a dosis media o alta + LABA, adicionando un antileucotrieno vía oral o tiotropio en inhalador con nube de suave dispersión (Respimat[®]). El manejo de

tiotropio en niños entre 6 y 18 años se encuentra fuera de la indicación autorizada. Sugieren su uso solo por el especialista y bajo su responsabilidad. Pocos pacientes requieran corticoesteroide oral.¹⁷

De acuerdo con GINA 2018 el tratamiento del asma en niños de 6 a 11 años de edad se realiza como sigue:

Paso 1: La opción preferida es un agonistas β_2 de acción corta inhalado (SABA) según sea necesario. Esta opción debe reservarse para pacientes con síntomas diurnos ocasionales (por ejemplo, menos de dos veces al mes) de corta duración (unas pocas horas), sin síntomas nocturnos.²

Paso 2: Las opción preferida es con dosis bajas regulares de ICS más SABA según sea necesario. El tratamiento con ICS en dosis bajas reduce los síntomas del asma, aumenta la función pulmonar, mejora la calidad de vida y reduce el riesgo de exacerbaciones y hospitalizaciones relacionadas con el asma o la muerte (Evidencia A). Otras opciones como los antagonistas de los receptores de leucotrienos (LTRA) son menos efectivos que el ICS (Evidencia A). Pueden ser apropiados para el tratamiento de control inicial para algunos pacientes que no pueden o no quieren usar ICS; para pacientes que experimentan efectos secundarios intolerables de la ICS; o para pacientes con rinitis alérgica concomitante (Evidencia B). Las opciones no recomendadas para uso rutinario son la teofilina y cromonas. La teofilina de liberación sostenida solo tiene una eficacia débil en el asma (Evidencia B) y los efectos secundarios son comunes, y pueden ser potencialmente mortales a dosis más altas. Las Cromonas (nedocromil sódico y cromoglicato de sodio) tienen un perfil de seguridad favorable pero baja eficacia (Evidencia A), y sus inhaladores requieren un lavado diario engorroso para evitar el bloqueo.²

Paso 3: Uno o dos controladores más el medicamento de alivio según sea necesario. La opción preferida en adultos/ adolescentes es la combinación de

dosis baja de ICS/LABA como tratamiento de mantenimiento más SABA según sea necesario o combinación de dosis baja de ICS/ formoterol (budesonida o beclometasona) como tratamiento de mantenimiento y de alivio. La opción preferida es una dosis moderada de ICS más SABA según sea necesario. Los inhaladores de combinación ICS / LABA actualmente aprobados para el tratamiento del asma en el Paso 3 incluyen dosis bajas de propionato de fluticasona/ formoterol, furoato de fluticasona/ vilanterol, propionato de fluticasona/ salmeterol, beclometasona/ formoterol, budesonida/ formoterol y mometasona/ formoterol. En los niños, la opción preferida es aumentar la ICS a dosis media y en este grupo de edad, el efecto es similar a agregar un LABA a una ICS de dosis baja. En un estudio grande de niños de 4 a 11 años con antecedentes de exacerbación en el año anterior, la combinación de ICS / LABA no fue inferior a la misma dosis de ICS solo para las exacerbaciones graves, sin diferencia en el control de los síntomas o el uso de analgésicos.²

Paso 4: Dos o más controladores más medicamentos de alivio según sea necesario. La opción preferida en adultos/ adolescentes es la combinación de dosis baja de ICS/ formoterol como tratamiento de mantenimiento y de alivio, o una combinación de dosis media de ICS/ LABA más SABA según sea necesario. Si el asma no está bien controlado con una dosis moderada de ICS, la recomendación es enviar al niño para una evaluación y asesoramiento de expertos. La selección del tratamiento del Paso 4 depende de la selección previa en el Paso 3. Antes de acelerar, se debe comprobar si hay problemas comunes, como la técnica incorrecta del inhalador, la adherencia deficiente y las exposiciones ambientales, y confirmar que los síntomas se deben al asma.²

Paso 5: Éste paso hace referencia al cuidado de nivel superior y/ o tratamiento adicional. La opción preferida es la referencia para investigación especializada y consideración de tratamiento adicional. Los pacientes con síntomas persistentes o exacerbaciones a pesar de la técnica correcta del inhalador y la buena adherencia al tratamiento del Paso 4 y en quienes se han considerado otras opciones de

control, deben remitirse a un especialista con experiencia en el manejo del asma grave (Evidencia D).²

Las opciones de tratamiento que pueden considerarse en el Paso 5 (si aún no se han probado) incluyen:

- Tratamiento complementario con anti-inmunoglobulina E (anti-IgE) (omalizumab): para pacientes ≥ 6 años con asma alérgica moderada o grave que no se controla en el tratamiento del Paso 4. (Evidencia A).²¹
- Tratamiento guiado por esputo: para los pacientes con síntomas persistentes y / o exacerbaciones a pesar de las dosis altas de ICS o ICS / LABA, el tratamiento puede ajustarse según la eosinofilia ($> 3\%$) en el esputo inducido. En el asma grave, esta estrategia conduce a exacerbaciones reducidas y / o dosis más bajas de ICS (Evidencia A).²

Prevalencia mundial de asma.

A pesar de ser una enfermedad común, la etiología del asma es poco comprendida, y en el afán de ampliar nuestros conocimientos sobre la enfermedad, se han realizado múltiples estudios epidemiológicos, los cuales tienen como finalidad describir los factores de riesgo que contribuyen a la patogenia de la enfermedad. Uno de los estudios epidemiológicos más importantes es el International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), el cual fue diseñado para maximizar el valor de la investigación epidemiológica del asma y otras enfermedades alérgicas al establecer un método estandarizado de investigación.²²

ISAAC fue un programa de investigación epidemiológica creado en 1991 a consecuencia del aumento en la prevalencia de enfermedades alérgicas (asma, rinitis y dermatitis atópica en niños) en el mundo occidental y en los países desarrollados.

El proyecto ISAAC involucró a más de 100 países y cerca de 2 millones de niños, lo cual lo convierte en el proyecto de investigación más grande del mundo. Se encargó de investigar la prevalencia de asma, rinitis y dermatitis atópica en niños así como los factores de riesgo asociados en cada país, con el objetivo de desarrollar intervenciones a futuro para reducir la carga económica y en salud que representan las enfermedades alérgicas, mediante el desarrollo de medidas ambientales y el monitoreo de las enfermedades alérgicas.²³

El programa ISAAC fue dividido en 3 fases:

- Fase I

La fase I del proyecto ISAAC se realizó entre 1992 y 1998. En éste proyecto participaron 56 países con 155 centros que reclutaron en total 463 801 niños con edad comprendida entre 13 y 14 años y 91 centros en 38 países que reclutaron 257 800 niños entre 6 y 7 años de edad.²⁴

En esta fase se utilizó un cuestionario diseñado para evaluar la prevalencia y la gravedad del asma, así como de otras enfermedades alérgicas en poblaciones definidas.²⁵

Los objetivos de la fase I fueron:

- 1.- Describir la prevalencia y severidad de: asma, rinitis y dermatitis atópica en niños habitantes de diferentes centros y realizar comparaciones dentro y entre los países.
- 2.- Obtener medidas basales para referencia en la evaluación de las tendencias futuras en la prevalencia y gravedad de dichas enfermedades.
- 3.- Proporcionar un marco para futuras investigaciones etiológicas en genética, estilo de vida, ambiente y factores de atención médica que pueden afectar dichas enfermedades.²²

En ésta fase se encontró mayor prevalencia de enfermedades alérgicas: asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica, encontrando una asociación positiva de la prevalencia de síntomas con el producto interno bruto, una dieta rica en ácidos grasos trans, la ingesta de paracetamol y el tabaquismo en la mujer.²⁶ Además se reportó una variabilidad importante en la prevalencia de sibilancias recurrentes (últimos 12 meses) entre los diferentes centros a nivel mundial (1.8-36%).²⁴

En éste proceso participó México con un centro (Cuernavaca, Morelos), donde se obtuvo la participación de 6 238 niños, de los cuales 3 089 fueron niños y 3 149 niñas. De dicha población, el 50% tenía de 6 a 8 años de edad y el 50% de 11 a 14 años. La prevalencia para el diagnóstico médico de asma y/o bronquitis asmática fue de 5.8% para el grupo total, 5.7% para el grupo de 6-8 años y 5.9% para el grupo de 11-14 años.²⁷

- Fase II

Se realizó del año 1998 al 2004. Incluyó a 22 países y 30 centros, con un aproximado de 50,000 niños entre 10 y 12 años, en quienes se realizó una investigación intensiva sobre las posibles causas de la gran variación en la prevalencia arrojada en la fase I. En esta fase, se incluyeron poblaciones que pudieran arrojar información valiosa; por ejemplo, poblaciones con prevalencias contrastantes de la enfermedad, con exposición ambiental o factores genéticos asociados y en dichas poblaciones se evaluaron las características de asma que no habían sido evaluadas en la fase I. Se agregaron preguntas estandarizadas sobre tos, medicación para asma y un cuestionario de factores de riesgo. Además, se realizó una evaluación de la piel en busca de dermatitis en pliegues de flexión, se realizó un reto de hiperreactividad bronquial utilizando solución hipertónica en aerosol, se realizaron pruebas cutáneas, IgE sérica total y específica y muestra de sangre para análisis genético.

Los objetivos de la fase II fueron los siguientes:

- 1.- Describir la prevalencia de los marcadores “objetivos” de asma y alergias en niños habitantes de diferentes centros y realizar comparaciones entre ellos.
- 2.- Evaluar la relación entre la prevalencia de marcadores “objetivos” de asma y alergias y la prevalencia de los síntomas de dichas enfermedades en niños habitantes de diferentes centros.
- 3.- Estimar en qué medida la variación en la prevalencia y la gravedad del asma y las alergias en los niños entre los diferentes centros podría ser explicado por las diferencias en los factores de riesgo conocidos o por diferencias en el tratamiento de la enfermedad.
- 4.- Explorar nuevas hipótesis etiológicas con respecto al desarrollo de asma y alergias en niños.

Al final de ésta etapa de la investigación, se reportó poca evidencia de factores genéticos en asma y se evidenció poco fondo alérgico en la mayoría de los casos, especialmente en países desarrollados.^{23, 28}

- Fase III

Esta fase fue realizada del año 2001 al año 2003 y consistió en repetir la fase I, con la finalidad de dar un seguimiento temporal a lo reportado 5 años atrás.

Algunos centros que no fueron incluidos previamente se vieron interesados y participaron en ésta ocasión, permitiendo ampliar la muestra inicial, y en ésta fase se anexaron preguntas sobre factores ambientales (dieta, altura, peso, fuentes de calefacción y combustibles para cocinar, ejercicio, mascotas, tamaño de la familia, orden de nacimiento, nivel socioeconómico, inmigración y exposición a humo de tabaco).

Los objetivos de la fase III fueron:

1.- Examinar las tendencias temporales en la prevalencia de asma, rinoconjuntivitis alérgica y eczema atópico en los centros y países que participaron en la fase I (Fase 3A)

2.- Describir la prevalencia y gravedad del asma, rinoconjuntivitis alérgica y eczema atópico en los centros y países que no participaron en la fase I (Fase 3B)

Las conclusiones de ésta investigación fueron las siguientes:

-Incrementó la prevalencia de las enfermedades alérgicas en los países que habían mostrado baja prevalencia en la fase I (países en desarrollo).

-No hubo cambio en los países que habían mostrado alta prevalencia.

En ésta fase participó México con 9 centros: Mexicali reportando una prevalencia acumulada para niños de 6-7 años de 7.8% y una prevalencia actual de 8.8%, Ciudad Victoria con una prevalencia acumulada para niños de 6-7 años de 4.8% y una prevalencia actual de 8.6%, Monterrey con una prevalencia acumulada para niños de 6-7 años de 5.6% y una prevalencia actual de 8.4%, Ciudad de México con una prevalencia acumulada para niños de 6-7 años de 4.5% y una prevalencia actual de 6.8%, Toluca con una prevalencia acumulada para niños de 6-7 años de 2.0% y una prevalencia actual de 5.9%, Cuernavaca con una prevalencia acumulada para niños de 6-7 años de 3.5% y una prevalencia actual de 8.4%, Tabasco con una prevalencia acumulada para niños de 6-7 años de 11.7% y una prevalencia actual de 10%; y Mérida con una prevalencia acumulada para niños de 6-7 años de 12.5% y una prevalencia actual de 12.7%). La Ciudad de México a su vez con 4 delegaciones: Azcapotzalco, Gustavo A. Madero, Venustiano Carranza y Miguel Hidalgo.²³

El programa ISAAC “finalizó” en diciembre 2012; sin embargo, en el mismo año, se fundó el programa Global Asthma Network (GAN) con la finalidad de continuar el trabajo de ISAAC en el campo del asma.^{23, 24}

La Fase I de GAN, basada en la metodología ISAAC, proporciona nuevos datos sobre la prevalencia y la gravedad de asma en niños de 6-7 años, adolescentes de 13-14 años y adultos (padres o cuidadores) de todo el mundo y se estima que se reportarán los hallazgos para 2020. ³

GAN tiene como objetivo reducir el sufrimiento global del asma al prevenirlo y mejorar su atención, centrándose en los países de ingresos bajos y medios. Las actividades de GAN incluyen la vigilancia del asma, la investigación y el desarrollo de capacidades; mejorar el acceso al tratamiento eficaz del asma, especialmente los medicamentos esenciales para su manejo con garantía de calidad y accesibles; y abogar por que el asma sea importante en las agendas de enfermedades no transmisibles (ENT) y de salud pública. ³

Establecida en 2012, GAN desempeña un papel crucial en la recopilación de datos estandarizados sobre el asma en adultos y niños en todo el mundo. Las últimas encuestas mundiales de asma fueron ISAAC en niños (2002-3) y la Encuesta Mundial de Salud en adultos (2002-4). La encuesta de GAN comenzó en 2017. Para junio de 2018, había 353 centros en 135 países involucrados de alguna manera en GAN, con 127 centros registrados en 53 países para realizar la Fase I de GAN e identificados en el sitio web de GAN ([www. globalasthmanetwork.org](http://www.globalasthmanetwork.org)). GAN se basa en los principios ISAAC de la aplicación colaborativa y sistemática de metodologías estandarizadas adecuadas para su uso en todos los entornos del mundo, y se ha sumado al enfoque de ISAAC mediante el estudio del asma en adultos y niños. El Grupo directivo internacional de 10 miembros dirige GAN y es responsable de desarrollar y supervisar el programa de trabajo de GAN, incluidas las actividades de promoción de GAN. El GAN Global Center está ubicado en Auckland, Nueva Zelanda. Asume el liderazgo en la coordinación de las encuestas globales, la realización de controles metodológicos, la supervisión de las publicaciones y el mantenimiento del sitio web de GAN. GAN también publicó el Informe Global de Asma 2014, distribuido a 2500 destinatarios, con aproximadamente 75,000 descargas del informe del sitio web.

La Fase I de GAN evaluará las tendencias temporales en la prevalencia, la gravedad y los factores de riesgo del asma en los centros que participaron en la Fase III de ISAAC e incluirá nuevos centros. El reclutamiento de participantes se realiza en escuelas seleccionadas al azar dentro de un área geográfica específica. Participan dos grupos de edad de niños en edad escolar (13-14 y 6-7 años), así como padres/ cuidadores de cada grupo de edad. Los participantes completan cuestionarios escritos, desarrollados a partir del cuestionario de la Fase III de ISAAC con preguntas adicionales sobre el manejo del asma y el medio ambiente. Se busca un tamaño de muestra de 3000 por grupo de edad por centro para dar suficiente poder estadístico para detectar diferencias en la gravedad del asma.

La Fase I de GAN aportará nueva información sobre adultos y niños mediante la recopilación de nueva información sobre la prevalencia del asma, la gravedad, los diagnósticos, las visitas a la sala de emergencias, los ingresos hospitalarios, el manejo y el uso de medicamentos esenciales para el asma, proporcionando evidencia adicional para mejorar el reconocimiento del asma como una enfermedad no transmisible importante y para comprender cómo reducir la carga global de asma.

La prevalencia de asma en adultos jóvenes, de 18 a 45 años de edad, se estimó a partir de los datos de la Encuesta Mundial de Salud realizada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) casi al mismo tiempo que ISAAC (2002-2003), en 177,496 adultos que viven en 70 países. Como se observó en los niños, la prevalencia general del asma varió ampliamente en adultos jóvenes. En general, el 4.3% de la población mundial en este grupo de edad informó un diagnóstico de asma por un médico, el 4.5% informó de un diagnóstico médico y que estaba usando tratamiento para el asma, y el 8.6% informó de que había experimentado ataques de sibilancias o silbidos respiratorios (síntomas de asma) en los 12 meses anteriores. Australia, el norte y el oeste de Europa, y Brasil tuvieron la mayor prevalencia.²⁹

De acuerdo con la sección de epidemiología de Croisant en el libro de texto Heterogeneidad en el asma publicado en 2014, aproximadamente 300 millones de personas o el 4.3% de la población mundial padecen asma.³⁰ El asma actualmente afecta a 339 millones de personas alrededor del mundo y continúa siendo un problema de salud pública.³ La Iniciativa Global para el Asma estima que habrá un adicional de 100 millones de personas con asma para el año 2025.^{31, 32}

La prevalencia actual de asma es más alta en personas de raza negra (11.2%) que en personas de raza blanca (7.7%), y es más alta en la población puertorriqueña (17.0%) y más baja en la población mexicano-estadounidense (3.9%). Existe un predominio masculino en el diagnóstico de asma antes de la pubertad, pero una mayor prevalencia en mujeres en la edad adulta, así como casos más graves de asma en mujeres que en hombres.³¹

De acuerdo con los datos de 2017 del Estudio de la Carga Global de la Enfermedad (GBD), América Latina y el Caribe, consideradas como las regiones más urbanizadas, desiguales y violentas del mundo, tuvieron la prevalencia más alta de asma en niños a nivel mundial y ésta prevalencia ha aumentado constantemente desde 2005. Con una prevalencia de asma de 33.7% en niños de 1 a 4 años, 11.2% en niños de 5 a 9 años y 7.3% entre los de 10 a 14 años de edad. Dentro de ésta región, la prevalencia más alta de asma se encuentra en el Caribe, seguida de Sur América, América Central y México. Aunque la prevalencia de asma es mayor entre los hombres que entre las mujeres en la mayoría de los países de América Latina y el Caribe, el asma causa una mayor discapacidad entre las mujeres mayores de 10 años que entre los hombres.³³

Varios estudios han revelado que la prevalencia del asma está aumentando en todo el mundo, especialmente en los países industrializados. Por ejemplo, el número de personas con asma autoinformada en los Estados Unidos se ha más que duplicado entre 1980 (6,5 millones) y 1996 (14,5 millones).³⁴ La prevalencia de asma en Estados Unidos (el porcentaje de personas diagnosticadas con asma

y que todavía tienen asma) aumentó de 7.3% en 2001 a 8.4% en 2010 . En 2010, aproximadamente 25.7 millones de personas en Estados Unidos tenían asma: 18.7 millones de adultos mayores de 18 años y 7.0 millones de niños de 0 a 17 años.³⁵

La prevalencia de asma en todos los niños de Chicago fue del 12.9%. Las tasas de asma variaron entre los vecindarios de 0% a 44% (rango intercuartil, 8% a 24%). La prevalencia de asma en los vecindarios predominantemente negros (4% a 44%) fue mayor que en los vecindarios predominantemente blancos (2% a 30%) y en los vecindarios predominantemente hispanos (0% a 29%). Aunque el sexo, la edad, los miembros del hogar con asma y los ingresos del vecindario afectaron significativamente la prevalencia del asma, no explicaron las diferencias observadas entre los vecindarios.³⁶

Un estudio en el Norte de Portugal demostró una prevalencia de asma del 10.7%, comparable a las cifras de escolares portugueses (6-7 años) informadas por la Dirección General de Salud nacional, lo que demuestra que un diagnóstico temprano podría ser posible y útil para la mitigación del asma infantil. El contexto ambiental (urbano, suburbano o rural), el sexo y la historia de asma familiar mostraron asociaciones claras con la prevalencia del asma, es decir, la ubicación no rural, el género masculino y tener un padre asmático se consideraron factores de riesgo.³⁷

La prevalencia de asma en Suecia es del 11% entre los niños de 12 años. Al utilizar el registro de medicamentos prescritos en Suecia, se identificó a siete niños con asma y tratamiento de ICS prescrito y dispensado en altas dosis en combinación con LABA que cumplían con la definición de asma grave. La prevalencia estimada a la edad de 12 años corresponde a 0.23% (IC 95%, 0.06-0.4) o 2.1% (IC 95%, 0.5- 3.7) entre los niños con asma.³⁸

Un estudio reciente realizado en Italia confirmó que el asma está aumentando, ya que mostraron un aumento en la prevalencia de asma en Italia del 3,4 al 7,2% durante un período de estudio de aproximadamente 25 años.³⁹

Los estudios realizados en el noreste de Inglaterra informaron una prevalencia de 18.0% para sibilancias en los últimos 12 meses, 27.7% para la tos nocturna y 22.7% para el asma en niños de 6-7 años .⁴⁰

En un estudio en Manchester, Inglaterra, se determinó que la prevalencia de sibilancias, el uso de medicación para el asma y la sensibilización atópica fue del 20,3%, 16,2% y 37,1%, respectivamente. Las sibilancias y la atopia fueron significativamente más prevalentes en los niños (22.4% versus 17.9% y 43.0% versus 29.3%, respectivamente).⁴¹

Jarvis et al., en 2012 determinaron una prevalencia de asma y la rinitis del 5-15% y al 20-30% de los adultos en Europa, respectivamente.⁴²

Entre los niños de 6 a 7 años de edad en Polokwane, Sudáfrica, la prevalencia de síntomas de asma y de enfermedad grave fue de 11.2% y 5.7%, respectivamente.³

En un estudio transversal en Irán en 2015, la tasa de síntomas actuales de asma y asma en los adultos fue de 4.7 y 8.9.⁴³

La Tercera Encuesta Nacional de Asma Infantil en Áreas Urbanas de China (2010) encontró que, en las 43 ciudades estudiadas, la prevalencia de asma en niños menores de 14 años aumentó de 2.0% a 3.0% en el año 2000. Hubo una gran variación entre ciudades: la tasa más alta de 7.6% se registró en Shanghai y la tasa más baja de 0.5% fue en Tíbet. La prevalencia de asma fue del 3,5% en niños y del 2,3% en niñas. La prevalencia de asma en niños en edad preescolar fue 3.8%, mayor que en bebés o niños en edad escolar.⁴⁴

Los resultados de los estudios muestran que la mortalidad en diferentes países del mundo varía de 1.6 a 36.8%. Es menos del 5% en Albania, China, Grecia, Indonesia, Rumania y Rusia. En países como Australia, Nueva Zelanda, Irlanda y el Reino Unido, oscila entre el 29 y el 32%. Australia, por ejemplo, ha reportado sibilancias en el 29.4%, Austria 11.9%, Irlanda 15.2%, niños brasileños 7.3% y niñas 4.9%.⁴⁵

La mayoría de las muertes relacionadas con el asma ocurren en países en vías de desarrollo. Según las últimas estimaciones de la OMS publicadas en diciembre de 2016, hubo 383 000 muertes por asma en 2015.⁴⁶

De acuerdo a GAN 2016, la carga de la enfermedad atribuida al asma basado en el Índice de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) se estimó en 23,7 millones de AVAD en todos los grupos de edad, el 56% de las cuales eran años de vida perdidos debido a muerte prematura (YLD) y el 44% fueron Años de Vida con Discapacidad (YLL). En general, el asma se ubica en el puesto 28 entre las principales cargas de enfermedades del mundo.³

Los factores geoclimáticos parecen explicar parte de esta variabilidad. Las condiciones climáticas y meteorológicas influyen en la flora regional y la intensidad de la polinización, la dispersión de los pólenes y la duración de la temporada de polen. El cambio climático puede ser en parte responsable de los aumentos observados en la prevalencia de asma y rinitis alérgica en la última década, posiblemente por sus efectos de alteración de la polinización.^{47, 48}

Prevalencia nacional de asma

A pesar de que existen datos históricos sobre asma que datan desde el 409- 413 a.C. y a que ésta patología representa la enfermedad respiratoria crónica más frecuente a nivel mundial, existe poca información sobre aspectos históricos y epidemiológicos de la misma en nuestro país.

En México, de acuerdo con cifras de la Organización mundial de la Salud, 8.5 millones de personas padecen asma; es decir, 7% de la población.^{4, 5}

Los esfuerzos por determinar la prevalencia de asma, tras observar un incremento de casos en diferentes partes del mundo, incluyendo la República Mexicana, iniciaron a finales de los 80's y principios de los años 90's. Por ejemplo:

En 1992, se reportó una prevalencia acumulada de asma del 12.5% en Tabasco; en 1997, Cuernavaca reportó una prevalencia actual de asma del 5.8% y en Sonora, en 2001 informó una prevalencia del 9.5%.^{49, 27, 50}

En 1997, Baeza y Albertos publican el resultado de su investigación realizada de febrero a junio de 1994 en la ciudad de Mérida, Yucatán, donde 505 niños escolares de 6 a 12 años de edad, mediante los resultados de una encuesta, se reportó una prevalencia acumulada de asma del 12%.⁵¹ También en 1997 se publican por Tatto M y colaboradores, los resultados sobre la investigación de la prevalencia de asma, rinitis y eczema en la ciudad de Cuernavaca; utilizando la metodología ISAAC (Fase I), en una muestra aleatoria de 6238 escolares de 6-8 años.²⁷

Los resultados fueron los siguientes: la prevalencia de asma (por diagnóstico médico de asma y/o bronquitis asmática) fue de 5.7% para el grupo de 6-8 años.²⁷ La pregunta sobre la presencia de sibilancias alguna vez en la vida fue positiva en el 23.9% de los niños de 6-8 años. La presencia de sibilancias en los últimos 12 meses fue referida por 8.9% en el grupo de 6-8 años, la tos persistente se presentó en 28.1% de los pacientes menores y la tos nocturna en 20.7% de los pacientes de 6-8 años. Además de las prevalencias, se evaluó la gravedad de los síntomas, reportando que los niños de 6 a 8 años de edad mostraron mayor gravedad con base en: despertares nocturnos, uso de medicamentos para el control del asma y necesidad de atención en el servicio de urgencias.²⁷

En el año 2001, Mendoza y colaboradores reportaron la prevalencia de asma en Hermosillo, Sonora. Mediante la metodología ISAAC obtuvieron 1489

cuestionarios contestados adecuadamente en niños de entre 7.3 y 10.9 años, concluyendo una prevalencia total de asma de 9.5% en dicha población.⁵⁰

En el mismo año, Rojas-Molina y cols reportaron una prevalencia de asma de 17.1-27.2% en 3754 niños y de 40.7% en 3510 adolescentes pertenecientes a Acapulco y municipios cercanos; Barranza-Virrareal publicaron por su parte la prevalencia de asma en Ciudad Juárez, Chihuahua en 3390 niños (6-8 años) de 6.8% uniendo el diagnóstico médico de asma y el de bronquitis asmática.^{28, 52}

En el 2002, Del-Río-Navarro y colaboradores realizaron un estudio sobre la prevalencia de asma en niños del norte de la Ciudad de México y compararon dicha prevalencia con otras ciudades de América Latina. En éste estudio se utilizó el cuestionario correspondiente a la fase I de ISAAC, el cual se aplicó a 3000 niños de 6 a 7 años y a 3000 adolescentes de 13 a 14 años de edad. Los resultados se publicaron en el año 2006 y reportaron lo siguiente:

La prevalencia de “asma actual” en escolares de 6 a 7 años de edad (basado en la variable WHEZ12) y diagnóstico de asma alguna vez (basado en ASTHMAEV) fue de 6.77% y 4.49% respectivamente en la Ciudad de México.

La gravedad de los síntomas fue similar en niños y niñas de 6 a 7 años ($p < 0.05$). En el grupo de los niños de 6 a 7 años, los hombres tuvieron mayor prevalencia de “sibilancias alguna vez” y “asma alguna vez” comparado con las mujeres; en contraste; las adolescentes mujeres tuvieron mayor prevalencia de “sibilancias alguna vez”, “sibilancias en los últimos 12 meses”, “sibilancias después del ejercicio en los últimos 12 meses” y “tos nocturna”. En dicho estudio se concluyó que la prevalencia y gravedad del asma fue menor en el grupo de los niños de 6 a 7 años ($p < 0.05$), con cierta predominancia del género masculino (estadísticamente no significativo), mientras que las adolescentes presentaron mayor prevalencia y gravedad de los síntomas con significancia estadística.⁵³

En el año 2007, se informan los resultados de la prevalencia de asma en niños y adolescentes michoacanos provenientes de escuelas públicas de Morelia. La investigación se realizó utilizando la metodología ISAAC en 2120 niños de 6-11

años y en 2165 niños de 12-16 años de edad. El diagnóstico de asma realizado por un médico fue positivo en el 8.5% de los adolescentes y 6% de los niños del estudio, sin embargo, la presencia de sibilancias durante el último año, sibilancias en relación al ejercicio y despertares nocturnos por sibilancias en el último año se reportaron en porcentajes mucho más altos.⁵⁴

En el año 2015, Mancilla-Hernandez y colaboradores, realizaron un estudio descriptivo de detección de la prevalencia de asma. Aplicaron un cuestionario validado denominado: Cuestionario Diagnóstico de Asma para Estudios Epidemiológicos a alumnos de nivel preescolar, primaria, secundaria y preparatoria de escuelas oficiales y particulares, en los siguientes estados: Puebla, Hidalgo, Tlaxcala y Quintana Roo. Obtuvieron 8,754 cuestionarios contestados, con los cuales se determinó una prevalencia promedio de asma del 13%, con predominio en el sexo masculino en niños de 2 a 12 años de edad.⁵⁵

En un estudio de asma en niños hispanos que viven en la región fronteriza de Arizona y México, el cociente de probabilidad ajustado (OR) para el asma fue significativamente más alto (OR 4.89) en la población hispana de EE. UU. En comparación con los niños en México. Aunque los autores sugirieron que podría haber algún factor en México que proteja a los niños contra el asma, también se podría suponer que algo presente en los hogares de los EE. UU. promueve el asma.⁵⁶

Las características demográficas de los estados de Ciudad Juárez, Chihuahua, Córdoba y Xalapa pertenecientes a la República Mexicana son las siguientes:

Características demográficas de Ciudad Juárez

Ciudad Juárez es una ciudad manufacturera industrial de México situada en el norte del país, en el estado de Chihuahua, a orillas del río Bravo. Por su población de 1 428 508 habitantes según el informe de Plan Estratégico de Juárez 2018, es la mayor ciudad del estado de Chihuahua y la octava zona metropolitana más grande de México. Con una superficie de 321,2 km². La ciudad se localiza a 362

kilómetros al norte de la ciudad de Chihuahua y a unos 1793 kilómetros al norte de la Ciudad de México tomando la Carretera Federal 45, en las coordenadas geográficas 31°44'22"N 106°29'13"O y a una altitud de 1120 metros sobre el nivel del mar, se localiza en medio del desierto de Chihuahua, considerado el desierto más extenso de América del Norte. A aproximadamente 50 kilómetros al sur de la ciudad se localizan los médanos de Samalayuca, área natural protegida, caracterizada por sus grandes dunas de fina arena. Este entorno caracteriza a Ciudad Juárez por su clima extremo y sobre todo por los fuertes vientos que registra, que unidos a la cercanía del desierto, generan frecuentemente polvaredas en la ciudad.⁵⁷

El clima de Ciudad Juárez es desértico, y las temperaturas varían mucho de una estación a otra. La temperatura promedio anual de la ciudad es de 16.7 °C, con una oscilación térmica de 22.0 °C entre el mes más frío y el más cálido: la media de enero es de 5.3 °C y la de julio es de 27.3 °C.⁵⁷

La primavera y otoño son las estaciones en las que el clima es templado, debido a que son la transición entre los meses fríos a los calurosos y viceversa. Durante estos, las temperaturas se mantienen cálidas durante el día, templadas durante la noche y frescas durante la madrugada; fluctúan entre 27 °C y 10 °C. En estas estaciones generalmente se producen tormentas de arena debido a los fuertes vientos que se registran los cuales suelen alcanzar hasta rachas de 100km/h. La única variación entre estas dos estaciones es que la primavera es la estación seca del año y por lo tanto las precipitaciones son nulas o pocas, mientras que en el otoño las precipitaciones se presentan con mayor frecuencia y generalmente con poca intensidad.⁵⁷

Durante el verano las temperaturas suelen ser extremadamente calurosas, con temperaturas que fluctúan entre los 25 °C Y 35 °C, con periodos en que las temperaturas máximas superan los 40 °C y las mínimas rondan los 27 °C. Esta estación del año es la que más lluvia recibe debido a los periodos del monzón de verano. Las lluvias ocurren mayormente entre julio y septiembre con un promedio de 40-50 mm mensuales, con registros extraordinarios de hasta 150 mm en un año abundante en este sentido.⁵⁷

Durante el invierno, las temperaturas son frescas durante el día y muy frías en las noches, con temperaturas que oscilan a lo largo de la estación entre los 13 °C y -4 °C donde rara vez, superan los 15 °C y descienden de -6 °C, respectivamente; con la presencia de fuertes frentes fríos provenientes del norte del continente, que en ocasiones hacen caer las temperaturas mínimas por debajo de los -7 °C y que las temperaturas máximas durante el día no superen los -1 °C, aproximadamente. Las nevadas son algo frecuentes y ocurren principalmente entre noviembre y febrero. Dependiendo si el año ha sido lo suficientemente húmedo, se registran de dos a cuatro nevadas anuales; si no es el caso sólo se llega a presentar una nevada ligera o de igual manera, no se registra ninguna.⁵⁷

Características demográficas de Chihuahua

El estado de Chihuahua representa 12.62% de la extensión del territorio nacional, con una superficie de 247.460 km². Está ubicado en la región noroeste del país, limitando al norte con Estados Unidos (la mayor parte de esta frontera está delimitada por el río Bravo), al este con Coahuila, al sur con Durango, al suroeste con Sinaloa y al oeste con Sonora. La ciudad se encuentra en la zona de transición entre la meseta y el desierto, en la parte oeste del desierto chihuahuense y presenta una forma muy irregular precisamente por encontrarse en un valle, su crecimiento se ha concentrado en la parte norte, y este de la ciudad lo que le da una característica forma de letra "L". Cuenta con 3 556 574 de habitantes, que corresponde al 3.0% del total del país, de los cuales 1 804 299 son mujeres (50.7%) y 1 752 275 son hombres (49.3%). Su capital es Chihuahua y su ciudad más poblada, es Ciudad Juárez. Chihuahua es la segunda ciudad más grande y poblada del estado y la onceava zona metropolitana del país, ocupa el lugar 11° lugar a nivel nacional por su número de habitantes.⁵⁸

En el 40% de su territorio existe clima Muy seco, debido a su altitud de 1,500 msnm, con inviernos frescos localizado en las sierras y Llanuras del Norte; 33% de clima Seco y semiseco en las partes bajas de la Sierra Madre Occidental y en el 24% Templado subhúmedo, localizado en las partes altas de la misma. Sólo

una pequeña proporción del territorio (3%) presenta clima Cálido subhúmedo. La precipitación media anual es de alrededor de 400mm, esparcidos principalmente en los meses del monzón que son julio, agosto y septiembre.⁵⁸

La temperatura media anual varía entre 17 – 20°C pero el clima es realmente extremo y la temperatura más alta es mayor de 30°C, y se presenta en los meses de mayo a agosto y la más baja, alrededor de 0°C, en el mes de enero. En el año las temperaturas pueden descender normalmente hasta -7°C o menos por los frentes fríos en invierno y tocar o subir de 38°C en el verano. El año con mayor precipitación anual fue 1986 con 762 mm y el año más seco 2011 con 169 mm. El mes más frío es enero, cuando es habitual que en la noche se alcancen temperaturas bajo cero o cercanas al punto de congelación por las noches, La temperatura diurna varía bastante y supera los 20°C y en ocasiones 25°C si el tiempo está predominado por aire de origen subtropical o por el contrario no subir de 10°C y por las noches caer debajo de -10°C si el aire predominante es de origen ártico. Las lluvias son escasas y se presentan durante el verano, la precipitación total anual es alrededor de 500 mm anuales.⁵⁸

Su principal actividad económica es la industria ligera en forma de maquiladoras y las actividades comerciales. Su población económicamente activa asciende a cerca de 398 mil personas, las cuales representa el 40.5% de la población total. La Población Ocupada asciende a 330,701 personas, las cuales se encuentran distribuidas por sector de la siguiente manera: Primario (1.5%), Secundario (34%) y Terciario (64.3%). A pesar de que la escasez de agua es una limitante para la actividad agrícola, esta se practica de temporal y de riego, se cultiva: maíz, frijol, avena, alfalfa, algodón, sorgo, trigo, manzana entre otros. El clima seco y semiseco, favorece el crecimiento de pastizales en las planicies lo que ha favorecido el desarrollo de la ganadería.⁵⁸

La ciudad de Chihuahua ha logrado un avance significativo en el desarrollo de su población. Según el UNDP, el municipio de Chihuahua cuenta con un IDH de 0.9417. Colocándola así entre los 10 municipios con más alto desarrollo humano

del país, y haciéndola la ciudad (que no forma parte de un área metropolitana mayor) con el índice de desarrollo humano más alto de México. A su vez, otro reporte también del UNDP sobre competitividad de las ciudades, coloca a Chihuahua como la segunda ciudad más competitiva del país solo por debajo de Monterrey y por encima del Distrito Federal, y como la ciudad más competitiva de México en el ámbito social.⁵⁸

Características demográficas de Córdoba

Córdoba es una ciudad mexicana enclavada a la orilla de la cordillera montañosa de la Sierra Madre Oriental y en la parte sur de la región montañosa del estado de Veracruz, es cabecera del municipio de Córdoba. Comparte junto con Fortín una gran zona de la provincia.⁵⁹

Según las cifras más actuales por parte del INEGI, el municipio de Córdoba tiene una población aproximada de 218 153 habitantes, con una superficie de 1.253 km², con lo que representa el 2.57% de la población total del Estado de Veracruz, lo que la convierte en la 4a. ciudad más grande y poblada del estado, superada sólo por Veracruz (552 156 habitantes), Xalapa (457 928 habitantes) y Coatzacoalcos (305 260 habitantes). De la población total de Córdoba, 91 805 habitantes son hombres y 104 736 son mujeres.⁵⁹

Córdoba se ubica a 860 metros sobre del nivel del mar y goza de un clima semicálido con una temperatura promedio de 18 °C, aunque llega a oscilar entre los 35° y 6 °C. Córdoba es cálido en primavera con temperaturas promedio de 28 °C y lluvias en verano con algunas tormentas que no afectan en absoluto a la ciudad debido a sus desagües naturales. Su precipitación pluvial media anual es de 1800 mm, presente en verano y principios de otoño, con frío moderado en invierno. Los otoños son suaves con algunos vientos y no llegan a afectarle seriamente los huracanes debido su ubicación al margen de las «altas montañas». El invierno es fresco con una temperatura promedio de 12 °C.⁵⁹

Características demográficas de Xalapa

Xalapa o Jalapa (en náhuatl: *Xallapan*, 'manantial en la arena'), oficialmente denominada Xalapa-Enríquez, es una ciudad mexicana, cabecera del municipio homónimo y capital del estado de Veracruz de Ignacio de la Llave. Pertenece a la zona metropolitana de Xalapa, conformada también por otros seis municipios aledaños a la ciudad. Recibe los nombres de «Atenas veracruzana», por las diversas instituciones educativas y culturales que en ella se han fundado, y «Ciudad de las flores», denominación que Alexander von Humboldt le dio durante su visita a la ciudad en 1804.⁶⁰

La ciudad, ubicada al centro del estado y aproximadamente 350 kilómetros al este de la Ciudad de México, colinda al norte con Banderilla, Jilotepec y Naolinco, al sur con Coatepec, al oeste con Tlalnahuayocan y al este con Actopan y Emiliano Zapata. Sus 124.38 km² de extensión representan el 0.17% del territorio veracruzano. Se encuentra a una altitud de 1420 metros sobre el nivel del mar.⁶⁰

Según cifras del Censo de Población y Vivienda 2010 del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), Xalapa-Enríquez tenía una población de 424 755 habitantes. El total del municipio, incluyendo 54 localidades más, alcanzó las 457 928 personas, el 5.99% del total de Veracruz, de los cuales 213.493 son hombres y 244.121 son mujeres, con un total de 129.109 viviendas habitadas. Por lo anterior, se posicionó como el segundo más poblado del estado, por detrás del de Veracruz. De acuerdo con las proyecciones del mismo organismo, el municipio de Xalapa llegaría a los 502 151 habitantes en 2017, alcanzando el 6.15% del total estatal.⁶⁰

El clima es húmedo y variado, teniendo una temperatura máxima de 34.3 °C y una mínima desde los 5 hasta los 10 °C por las mañanas. La altitud de la ciudad oscila desde los 1,250 msnm hasta los 1,560 msnm. Tiene una temperatura media anual de 18 °C y un clima templado húmedo. Su precipitación pluvial media anual es de 1,436 mm. Las nevadas en invierno son comunes en Perote, Veracruz, ubicado a 35 minutos de esta Capital.⁶⁰

De acuerdo al tipo de clima que presenta y a la topografía circundante, Xalapa se caracteriza por tener entre su vegetación el bosque mesófilo de montaña, en el cual se encuentran árboles con una altura que va de los 15 a los 35 metros; generalmente es un bosque denso, los troncos de los árboles pueden alcanzar los 2 metros de diámetro y pueden ser tanto perennifolios como caducifolios (perdiendo sus hojas en los meses fríos del año), de tal forma que el bosque nunca está carente de verdor. Este tipo de bosque se desarrolla en una altitud alrededor de los 500 y hasta los 2,000 metros sobre el nivel del mar, y mantienen una temperatura media anual que puede variar entre 12 y 23 °C. Debido a estas características, a menudo este bosque se encuentra en fragmentos con condiciones microclimáticas muy específicas. Dentro de las especies más representativas de su vegetación está el Liquidambar (*Liquidambar styraciflua*). Géneros vegetativos predominantes: *Inga*, *Quercus*, *Juglans*, *Ficus*, *Fagus*, *Cornus*, *Clethra*, *Carpinus* y *Ulmus*; Árboles frutales: Durazno, Limonero, Naranja, Berenjena, Guayaba, Plátano, Níspero, Chirimoya; Especies alimenticias: Maíz, Hortaliza, Frijol, Calabaza, Chayote; Plantas de Ornato: Rosas, Camelias, Azahares, Gardenias, Tulipanes, Plantas medicinales: Manzanilla, Ruda, Higuierilla, Sauco, Gordolobo, Yerbabuena y la famosa Raíz de Xalapa. Es importante mencionar que mucha de la vegetación primaria de Xalapa ha sido modificada y se ha transformado en sistemas agroforestales como lo es el café que se entremezcla principalmente con aéreas de encinares.⁶⁰

Existe gran variedad de especies animales silvestres en los montes aledaños a la población, algunos son: zorrillo, coyote, tlacuache, conejo, gato montés, ardilla, tuza (topo), armadillo, puercoespín, tejón y mapache. Además cuenta con algunas variedades de serpientes o culebras, así como lagartijas y ranas. Con respecto a las aves, se pueden apreciar golondrinas, chachalacas, pájaros carpinteros, loros, lechuzas, tordos, águilas y gavilanes también cuenta con otras o más especies de animales tanto pájaros o aves, y animales terrestres y unos que otros acuáticos.⁶⁰

Xalapa alberga los tres poderes de gobierno del estado, además de la rectoría de la Universidad Veracruzana. Posee construcciones históricas, como la Catedral Metropolitana de Xalapa y el Estadio Xalapeño, y es sede de equipos deportivos,

como los Chileros de Xalapa, pertenecientes a la liga estatal de béisbol, y otras organizaciones, como la Orquesta Sinfónica de Xalapa, la más antigua del país. En 2010, registró un índice de desarrollo humano de 0.817. De acuerdo con los Censos Económicos de 2014, las principales actividades económicas del municipio y de la zona metropolitana son las relacionadas con los servicios privados no financieros.⁶⁰

Factores frecuentemente asociados con asma

Los análisis recientes del Estudio internacional del asma y las alergias en la infancia (ISAAC) Fase III, analizaron múltiples factores de riesgo a nivel individual en escolares para los síntomas del asma y los compararon con los factores de riesgo reportados a nivel internacional. Las asociaciones más fuertes a nivel individual para los síntomas del asma en niños de 6 a 7 años de edad fueron el uso actual de paracetamol, el uso de antibióticos en la vida temprana y la cocción a fuego abierto, con resultados consistentes a nivel escolar. Estas consistencias proporcionan evidencia contra la causalidad inversa, fortaleciendo así la evidencia de una relación causal entre estos factores de riesgo y el asma.³

Por otra parte, diversos estudios ha reportado que tanto los factores genéticos como los no genéticos se asocian con la presencia de asma, tales como antecedentes de atopia familiar (padre, madre o hermanos) y personal de rinitis alérgica y dermatitis atópica. Algunos factores ambientales como la exposición a ácaro de polvo doméstico, moho, humedad, contaminación ambiental por humo de tabaco, metales pesados, biomasa, densidad de tráfico así como la exposición a animales como gato, perro y animales de granja han sido relacionados con la presencia de síntomas de asma en edad escolar.

Finalmente, el antecedente de infecciones de vía respiratoria tales como neumonía y bronquiolitis, el uso de antibióticos y paracetamol a edad temprana, prematuridad, lactancia materna, nacimiento vía cesárea y la obesidad han sido considerados desencadenantes de asma y las causas del proceso o rasgo

asmático subyacente. Dichos factores pueden contribuir a la severidad y persistencia del asma.³ **(Anexo I, tabla No. 1)**

A continuación, se describirá específicamente los factores de riesgo y protectores mencionados anteriormente:

a) Predisposición genética

El asma a menudo ocurre en familias, y es más probable que los gemelos idénticos tengan el mismo estado de asma que los gemelos no idénticos. Los investigadores han identificado una serie de variantes genéticas que influyen en el riesgo de asma, principalmente en niños. Sin embargo, todavía hay una gran brecha de "herencia hereditaria" por descubrir, y la interacción entre los genes y el medio ambiente a través de cambios epigenéticos es un enfoque actual para la investigación.³

Los análisis de ciertos datos sugieren que el historial familiar del asma es más común en asma alérgica que en asma no alérgica.⁶¹ Hay una prevalencia aumentada de rinoconjuntivitis alérgica y dermatitis atópica en pacientes con asma alérgica. Los pólipos nasales y la rinosinusitis crónica son menos comunes en el asma alérgica. La atopia y un historial familiar de asma son factores de riesgo establecidos para el asma.^{41, 61}

Linehan y cols. en 2009 relizaron un estudio longitudinal que incluyó 5086 niños nacidos entre 1993 a 1997, encontrando una mayor prevalencia de síntomas de asma a la edad de 6 a 11 años. En este estudio la historia familiar de asma se asoció con un OR de 1.02 [IC 95% 0.86-1.19] y atopia con un OR de 1.81 (IC 95% de 1.38-2.38).⁴¹

Costa Bessa y cols. relizaron un estudio transversal en Brazil en 2014, en el que se aplicó un cuestionario validado (Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes - Estudio Internacional de Sibilancias en bebés) EISL fase 1 a padres de bebés de entre 12 y 15 meses tratados en 26 de 85 unidades de atención primaria

de salud en el período comprendido entre 2006 y 2007. Un total de 1,029 (37,7%) bebés tuvieron episodios de sibilancias en los primeros 12 meses de vida; De estos, el 16,2% tenía sibilancias recurrentes. Los antecedentes familiares de asma fueron un factor de riesgo para sibilancias con un OR = 2,12; (IC 95%: 1.76- 2.54) y en el caso de sibilancias recurrentes, el asma familiar fue un factor de riesgo con un OR = 1.73; (IC 95%: 1.22- 2.46).⁶²

Davoodi P. et. al. en 2015 realizaron un estudio epidemiológico en adultos con asma. La edad media de los pacientes fue de 40 ± 13 años y la de los controles fue de 39 ± 13 años, las relaciones hombre: mujer fueron 1: 1.35 en los casos y 1: 1.4 en los controles. La historia familiar de asma se observó en 128 (64%) casos y 52 (13%) controles ($P = 0,001$), lo que reveló una asociación significativa de asma con antecedentes familiares de la enfermedad en el análisis univariado (OR = 13.29, IC 95% = 8.77 - 20.14). La consanguinidad de los padres no mostró ningún efecto sobre el desarrollo de asma en estos adultos en este estudio. La asociación independiente de madre asmática y padre asmático, con asma de aparición adulta se confirmó con padre asmático asociado con un mayor riesgo de asma en la descendencia (OR = 11.82; $P = 0.003$) que con madre asmática (OR = 10.23; $P = 0.03$). La historia de asma entre hermanos y tías/ tíos también se asoció de forma independiente con el asma de inicio adulto en esa población de estudio. De las 128 familias con asma, el modo más común de herencia de asma observado fue dominante (61%). De estas familias, solo el 6% tenía matrimonios consanguíneos, lo que indica un efecto nulo de consanguinidad en la manifestación del asma.⁶³

Aranda y cols. a través del cuestionario EISL-P3 aplicado a 1335 padres de bebés que fueron atendidos en unidades de salud de atención primaria en la región sur de la ciudad de São Paulo desde 2009 hasta 2010, encontraron que el antecedente familiar de asma en la madre fue un factor de riesgo para sibilancias recurrentes con un OR de 2.20 (IC95% 1.41-3.42) y una p de 0.001, así mismo, identificaron el antecedente de hermanos asmáticos como factor de riesgo con un OR de 3.02 (IC95% 1.67-5.45) y un valor de p de <0.001 .⁶⁴

Existe una amplia evidencia de que el número de hermanos mayores afecta el riesgo de rinitis alérgica y eccema: el riesgo disminuye a medida que aumenta el número de hermanos mayores. Si este efecto es atribuible a un aumento en el número de infecciones transmitidas por el contacto antihigiénico con los hermanos mayores, sigue siendo un tema de debate.⁶⁵

b) Disparadores comunes en los pacientes con asma

Los ataques de asma a menudo son desencadenados por infecciones del tracto respiratorio superior, incluidos los resfriados comunes. Otros factores que pueden provocar ataques de asma incluyen alérgenos inhalados (ácaros del polvo, pieles de animales, pólenes, mohos, alérgenos en el lugar de trabajo), irritantes inhalados que incluyen contaminantes del aire (humo de cigarrillos, gases de la cocina, escapes de calefacción o vehículos, cosméticos, aerosoles), medicamentos (incluida la aspirina), ejercicio, estrés emocional y ciertos alimentos o bebidas.³

El asma alérgica puede ser clínicamente definida identificando la sensibilización alérgica y la correlación entre la exposición a alérgenos y los síntomas de asma. El primer criterio es más objetivo y sencillo. Es probablemente el fenotipo más común de asma en la población general de pacientes, siendo más frecuente en la población pediátrica y en el género masculino. Es más común en pacientes hombres. No hay diferencia en la prevalencia de estos fenotipos en pacientes fumadores. El inicio del asma alérgica contra el asma no alérgica ocurre en edades más jóvenes.^{61, 66}

La sensibilización temprana a los aeroalérgenos perennes se asocia con un mayor riesgo de desarrollo de asma.⁶⁷ La exposición al ácaro del polvo doméstico (HDM, por sus siglas en inglés) ha demostrado ser un factor predictivo importante del asma infantil en muchos estudios múltiples.^{9, 68}

Aproximadamente, el 70% de los pacientes con asma tienen un fenotipo alérgico en el cual los síntomas son desencadenados por alérgenos como el polen, pelo de gato o polvo, los cuáles están caracterizados por elevar los niveles séricos de IgE del alérgeno específico.⁶⁹

Sporik et. al. en Reino Unido, en una cohorte de niños británicos en riesgo de enfermedad alérgica debido a antecedentes familiares, investigaron prospectivamente de 1978 a 1989 la relación entre la exposición al alérgeno de ácaros del polvo doméstico (Der p I) y el desarrollo de la sensibilización y el asma. De los 67 niños estudiados en 1989, 35 eran atópicos (pruebas cutáneas positivas) y 32 no atópicos. De los 17 con asma activa, 16 eran atópicos ($P < 0.005$), los cuales estaban sensibilizados al ácaro del polvo doméstico, según las pruebas cutáneas positivas y los niveles de anticuerpos IgE específicos ($P < 0.001$). Hubo una tendencia hacia un mayor grado de sensibilización a la edad de 11 años con una mayor exposición en el primer año de vida ($P = 0.062$). Todos menos uno de los niños con asma a la edad de 11 años habían estado expuestos a la edad de 1 año a más de 10 microgramos de Der p I por gramo de polvo; para esta exposición, el riesgo relativo de asma fue de 4.8 ($P = 0.05$). Concluyendo que Además de los factores genéticos, la exposición en la primera infancia a los alérgenos de ácaros del polvo doméstico es un determinante importante del desarrollo posterior del asma.⁹

Celedon et.al. realizaron en 2007 un estudio de cohorte de nacimiento de 440 niños con antecedentes paternos de atopia en el área metropolitana de Boston. Encontraron que la exposición temprana a altos niveles de alérgenos de ácaros del polvo (≥ 10 microg/ g) se asoció con un mayor riesgo de asma a la edad de 7 años (razón de probabilidades [OR], 3.0; 95% CI, 1.1-7.9) y sibilancias de inicio tardío (OR, 5.0; IC del 95%, 1.5-16.4), concluyendo que entre los niños con riesgo de atopia, la exposición temprana a altos niveles de alérgenos de ácaros del polvo se asocia con mayores riesgos de asma y sibilancias de aparición tardía.⁶⁸

Dos ensayos de intervención multifacéticos que incluyeron la evitación de HDM se asociaron con una disminución de la prevalencia del asma; sin embargo, es menos claro si la evitación de HDM sola tendría el mismo efecto.^{70, 71} Además, un ensayo clínico en curso tiene como objetivo evaluar si el bloqueo de la IgE con omalizumab puede prevenir la progresión al asma en niños en edad preescolar con sibilancias y sensibilización aeroalérgica.⁷² No hay recomendaciones actuales para estrategias para prevenir la sensibilización aeroalérgica; sin embargo, los pacientes deben ser educados en técnicas de evitación para alérgenos estacionales y perennes una vez diagnosticados.

En un estudio realizado en 2004, realizado por Kurukulaaratchy et. al. con muestras salivales de 425 niños de 5 a 11 años de edad que asistían a 15 escuelas primarias en Liverpool y Wallasey (Merseyside/ Reino Unido) la prevalencia de sensibilización atópica en niños asmáticos (28.9%) fue mayor que la identificada en otro estudio del Reino Unido donde la prevalencia entre los niños de 10 años fue de 26.9%⁷³ pero muy inferior al 62.7% reportado en un estudio del Reino Unido en niños asmáticos de 7-14 años de edad.⁷⁴

c) La contaminación del aire

La evidencia de un mayor riesgo de asma debido a los contaminantes del aire interior (por ejemplo, cocinar en un fuego interior abierto) o los contaminantes del aire exterior (por ejemplo, partículas en suspensión o dióxido de azufre) es menos clara y consistente que para el humo del tabaco.³

La exposición a la contaminación ambiental ha sido asociada con disminución en la función pulmonar y un incremento en los síntomas respiratorios, efectos a los cuáles los niños asmáticos parecen ser más susceptibles.^{75, 76}

Barraza A. et. al. en 2008 realizaron un estudio en la Ciudad de México, en los municipios de Iztapalapa, Iztacalco y Nezahualcóyotl, con una cohorte de 158 niños asmáticos y 50 niños no asmáticos en edad escolar, seguidos de un

promedio de 22 semanas. Realizaron pruebas espirométricas, mediciones de óxido nítrico exhalado fraccional (FeNO), interleucina-8 (IL-8) en lavado nasal y pH del condensado de aliento exhalado cada 15 días durante el seguimiento. Encontraron que un aumento de 17.5 µg/ m³ en el promedio móvil de 8 horas de los niveles de PM_{2.5} (rango intercuartil) se asoció con un aumento de 1.08-ppb en FeNO [95% intervalo de confianza (IC), 1.01–1.16] y un aumento de 1,07 pg/ ml de IL-8 (IC del 95%: 0,98 a 1,19) en niños asmáticos y un aumento de 1,16 pg/ ml de IL-8 (IC del 95%, 1,00 a 1,36) en niños no asmáticos. El promedio acumulado de 5 días de exposición a la materia particulada <2.5 µm en el diámetro aerodinámico (PM_{2.5}) se asoció significativamente de manera inversa con el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV₁) (p = 0.048) y la capacidad vital forzada (FVC) (p = 0.012) en niños asmáticos y con FVC (p = 0.021) en niños no asmáticos. FeNO y FEV₁ se asociaron inversamente (p = 0,005) en niños asmáticos. Concluyeron que la exposición a PM_{2.5} dio como resultado una inflamación aguda de las vías respiratorias y una disminución de la función pulmonar en niños asmáticos y no asmáticos.⁷⁷

Los riesgos para la salud de los metales pesados ambientales son bien conocidos y, en particular, los efectos adversos de la exposición al plomo, el mercurio y el cadmio han sido motivo de preocupación durante más de veinte años.^{78, 79} Junto con el bajo nivel socioeconómico y las viviendas de calidad inferior, presentan una mayor probabilidad de la contaminación por metales pesados, los elementos tóxicos en el entorno físico aumentan el riesgo de asma, especialmente en los niños.⁸⁰ Los factores ambientales más frecuentemente reportados son infecciones, alérgenos, humo de tabaco y toxinas ambientales como el mercurio y el plomo, los más comunes metales pesados ambientales, aunque otros (por ejemplo, arsénico, cromo, hierro, níquel, vanadio, zinc) son reportados.^{81, 82} Los niños están expuestos a estas sustancias ambientales de varias maneras, incluso a través de alimentos y agua, materiales de la vivienda, emisiones tóxicas del tráfico e industria, polvo mineral y metálico en el entorno del hogar, productos de limpieza y en el suelo.⁸² La disfunción inmune pediátrica y desencadenantes

ambientales (por ejemplo, los agentes infecciosos, los medicamentos, los factores físicos y los factores estresantes) se combinan para dar lugar a alteraciones inmunológicas inducidas por el medio ambiente, o inmunotoxicidad, en la infancia temprana, que eventualmente dan paso a enfermedades alérgicas.⁸¹

Wu KG y cols. realizaron un estudio transversal en 5866 sujetos, estratificados en grupos de edad de 2-5, 6-11 y 12-15 años, basado en la Encuesta nacional de Salud y nutrición en 2007-2012 realizada por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades que busco investigar las asociaciones entre la exposición a metales pesados y el asma o sibilancias infantiles. La mayor concentración de plomo en la sangre se asoció con mayores probabilidades de tener asma (OR = 1.08, IC 95% = 1.00-1.16), pero no se mostró un efecto significativo para las sibilancias actuales. El análisis estratificado por edad mostró que una mayor concentración de plomo en la sangre se asoció con un mayor riesgo de asma (OR = 1.24, IC 95% = 1.08-1.42) y sibilancias actuales con un OR de 1.19, (IC 95% = 1.04-1.38) en el grupo de edad de 6 a 11 años, mientras que una mayor concentración de mercurio en la sangre se asoció con un menor riesgo de sibilancias actuales (OR = 0,95, IC del 95% = 0.90-0.99). La concentración media de plomo en la sangre se asoció con menores riesgos de sibilancias actuales (OR = 0.54, IC 95% = 0.30-0.96) en el grupo de edad de 2-5 años. Concluyendo que las concentraciones más altas de plomo en la sangre se asocian con mayores probabilidades de asma en niños de 2 a 15 años.⁸³

Las exposiciones prenatales y a corto plazo a contaminantes relacionados con el tráfico, incluidos los hidrocarburos aromáticos policíclicos, el carbono elemental y los metales traza, se han relacionado con el asma y los síntomas respiratorios.^{84, 85}

La evidencia epidemiológica limitada vincula la exposición crónica a contaminantes relacionados con el tráfico, como el carbono elemental, el carbono negro, el dióxido de nitrógeno (NO₂), el monóxido de carbono y las partículas finas (PM_{2.5}), según la evaluación de las concentraciones aéreas en la comunidad, con prevalencia de asma⁹⁹ y déficits en el crecimiento de la función pulmonar.¹⁰⁰

Además, los estudios epidemiológicos y experimentales demuestran asociaciones de exposiciones a la contaminación del aire con sensibilización alérgica y aumentos en la inmunoglobulina E proalérgica.^{86, 87}

Patel y cols. en 2011 examinaron las asociaciones de proximidad residencial y densidad de tráfico y fuentes estacionarias de contaminación del aire con sibilancias, asma e inmunoglobulina E entre los niños de la Ciudad de Nueva York entre el nacimiento y la edad de 5 años. Se incluyeron 593 participantes dominicanos y afroamericanos de la cohorte del Centro Columbia para la Salud Ambiental de los Niños. Se recolectaron datos de salud residencial y respiratoria cada 3 a 6 meses. A las edades de 2, 3 y 5 años, se midió la IgE sérica. Se recopilaban datos espaciales sobre la proximidad y la densidad de las carreteras y el entorno construido para un amortiguador de 250 m alrededor de las casas de los sujetos de estudio. La densidad residencial concurrente de las intersecciones de cuatro vías se asoció significativamente con sibilancias con un OR de 1.26; (IC95%1.01- 1.57). Las exposiciones en los primeros 12 meses de edad también se asociaron con sibilancias en edades posteriores. También se observaron asociaciones positivas entre el porcentaje de área de construcción comercial y asma, sibilancias e IgE y entre la proximidad a fuentes estacionarias de contaminación del aire y asma.¹⁰⁸ Un aumento de 30.6 intersecciones/ km² de tierra (rango intercuartil) se asoció con sibilancias en los 12 meses anteriores con un OR de 1.26 (IC 95% 1.01- 1.57). Mayor proximidad a la carretera (OR por aumento de 0.96 km en la proximidad: 1.26 [IC 95%: 0.98- 1.62]) y mayor densidad de la carretera (OR por 4.2 km carreteras / km² tierra: 1.19 [IC 95%: 0.99, 1.43]) fueron asociado con altas probabilidades de sibilancias; sin embargo, las asociaciones solo se acercaron a la significación estadística.⁸⁸

La contaminación del aire es una amenaza importante para la salud pública, especialmente en áreas urbanas con alto tráfico.⁸⁹ La evidencia científica actual ha demostrado una asociación potencial entre los contaminantes del aire urbano y los efectos adversos para la salud, particularmente aquellos que afectan los

sistemas respiratorios y cardiovasculares.^{90, 91} La vulnerabilidad de los niños es única, especialmente los niños muy pequeños. Primero, porque los pulmones de un niño todavía están creciendo y la exposición temprana a contaminantes ambientales puede alterar fácilmente el desarrollo y la función pulmonar; en segundo lugar, los niños, especialmente los niños en edad preescolar, son considerablemente más activos físicamente que todas las categorías de adolescentes y adultos con períodos más prolongados de aumento de la frecuencia respiratoria que podrían conducir a la deposición de grandes cantidades de contaminantes ambientales en el tracto respiratorio; tercero, los niños pequeños son predominantemente respiradores orales, lo que significa que el filtro nasal se pasa por alto, lo que permite la entrada de una gran cantidad y variedad de contaminantes en las vías respiratorias inferiores.⁸⁹ En los niños, la exposición a contaminantes relacionados con el tráfico se ha relacionado con tos, sibilancias, asma y función pulmonar alterada;^{89, 92} sin embargo, no queda claro si estos efectos se producen en toda la población pediátrica o solo en niños con predisposición o que ya padecen una enfermedad respiratoria recurrente o crónica. La contaminación del aire tiene muchos efectos negativos en la salud de la población general, especialmente los niños, los sujetos con enfermedades crónicas subyacentes y los ancianos.

Esposito S. et. al. Realizaron un estudio prospectivo en 777 niños de 2 a 18 años de la Clínica Pediátrica de la Fondazione en Milán, Italia, entre noviembre y diciembre de 2011, donde los objetivos fueron evaluar los efectos de la contaminación relacionada con el tráfico en la exacerbación del asma y el desarrollo de infecciones respiratorias en niños italianos que sufren de asma o sibilancias en comparación con sujetos sanos. Durante 12 meses, los padres llenaron un diario clínico diario para informar sobre los síntomas respiratorios, el tipo de medicamento utilizado y la utilización de la atención médica. Los datos clínicos se combinaron con los resultados obtenidos utilizando un sistema de control de la contaminación del aire de los cinco contaminantes más comunes. Entre los 329 niños con sibilancias recurrentes o asma y 364 sujetos sanos que

completaron el seguimiento, los niños con sibilancias recurrentes o asma informaron significativamente más días de fiebre ($p = 0,005$) y tos ($p < 0,001$), episodios de rinitis ($p = 0.04$) y traqueítis ($p = 0.01$), ataques de asma ($p < 0.001$), episodios de neumonía ($p < 0.001$) y hospitalizaciones ($p = 0.02$). En la cohorte de sibilancias/ asma, vivir cerca de la calle con una alta densidad de tráfico fue un factor de riesgo para las exacerbaciones del asma (OR= 1.79; 95% IC95% 1.13-2.84), mientras que los que viven cerca de áreas verde se encontró que dichas áreas eran protectoras (OR = 0.50; IC del 95%, 0.31 -0.80). Un aumento de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de partículas de menos de 10 micrones de diámetro (PM10) y dióxido de nitrógeno (NO₂) incrementó la aparición de neumonía solo en niños sibilantes/ asmáticos (OR = 1.08, IC 95%: 1.00 -1.17 para PM10; OR = 1.08, IC 95%: 1.01-1.17 para NO₂). Concluyendo que existe una asociación significativa entre la contaminación relacionada con el tráfico y el desarrollo de exacerbaciones del asma e infecciones respiratorias en niños nacidos de padres atópicos y en aquellos que sufren sibilancias recurrentes o asma. Estos hallazgos sugieren que el control ambiental puede ser crucial para la salud respiratoria en niños con enfermedad respiratoria subyacente.⁹³

Son Bui et. al. en 2013 utilizaron los datos del Estudio de salud longitudinal de Tasmania (TAHS) para investigar las asociaciones entre el humo ambiental de la madera y dos índices de contaminación del aire relacionada con el tráfico (frecuencia de vehículos pesados cerca de la casa y frecuencia del ruido intenso del tráfico) y asma actual. Encontrando que para los asmáticos, tanto la exposición al humo de leña ambiental (OR de 1.11; intervalo de confianza del 95% 1.02-1.20) como la exposición frecuente a vehículos pesados (OR de 1.80; intervalo de confianza del 95% 1.09-2.96) se asociaron con una mayor gravedad del asma. Ninguna de las dos asociaciones varió según el estado atópico.⁹⁴

d) Moho y humedad

La humedad es un factor de riesgo potencialmente modificable para el asma en todo el mundo, aunque su asociación con el asma es más fuerte en los países en vías de desarrollo (LMIC) que en los países desarrollados (HIC). Este riesgo es independiente de la sensibilización alérgica a los ácaros del polvo, que es más común en hogares húmedos.³

Se sabe desde hace muchos años que la exposición a edificios húmedos o mohosos aumenta el riesgo de asma y enfermedades respiratorias. Sin embargo, la cuantificación precisa de las exposiciones al moho se ha limitado por los métodos tradicionales utilizados para cuantificar las exposiciones al moho, por ejemplo, muestras de aire cortas que se cuentan o se cultivan.⁹⁵ Por lo tanto, el Departamento de Vivienda y Desarrollo Urbano de los EE. UU., desarrolló la escala del Índice de Moldura Relativa Ambiental (ERMI). Un panel de 36 moldes indicadores se cuantifica utilizando ensayos basados en ADN. La escala ERMI varía de aproximadamente -10 a aproximadamente 30, es decir, de la contaminación de moho más baja a la más alta. La metodología ERMI se ha utilizado en seis estudios epidemiológicos previos de asma, y los valores más altos de ERMI se asociaron sistemáticamente con el desarrollo y/ o la exacerbación de asma.⁹⁶

Si bien se puede presumir que ciertas condiciones en el ambiente interior son predictores del asma infantil y otros síntomas respiratorios, los estudios aún deben establecer la exposición específica en interiores responsable. Se sospecha que los indicadores de humedad en el ambiente interior, incluidos mohos visibles, humedad visible u olor a moho, son agentes causales potenciales del asma y la gravedad del asma en niños.⁹⁷

Los roles de la humedad interior y los mohos cuantificables en el asma infantil han sido revisados por otros autores, concluyendo que si bien hay pruebas sólidas de

una asociación entre la humedad informada y el asma o las exacerbaciones de asma, la evidencia de una relación entre las fuentes cuantificables de moho interior y las exacerbaciones de el asma es menos concluyente.^{97, 98} Varios estudios indican que los niños que viven en hogares con mohos visibles tienen aproximadamente un aumento doble en asma y sibilancias.⁹⁹ En su mayor parte, los métodos utilizados para evaluar la presencia de moho se han basado en informes autonotificados de mohos visibles o sus signos (olor o humedad) en ambientes interiores, lo que hace que la relación entre el moho en interiores y la morbilidad por asma sea menos clara.

Oluwole O. et al. analizaron los datos del Estudio de Salud Respiratoria del Aire Interior y de los Niños utilizando un estudio de casos y controles con el objetivo de investigar la relación entre los niveles de moho en interiores medidos objetivamente y el asma actual entre los niños en edad escolar. Los padres completaron una encuesta de cuestionario sobre el historial de salud y las condiciones ambientales del hogar. Los casos de asma tenían antecedentes de asma diagnosticada por un médico o sibilancias actuales sin resfriado en los últimos 12 meses. Los controles se ajustaron por edad y sexo a los casos. Las muestras de polvo al vacío se recolectaron en el área de juegos y el colchón del niño. Las muestras se evaluaron para determinar los niveles de moho y se cuantificaron en unidades formadoras de colonias (UFC). La sensibilización a los alérgenos del moho también se determinó mediante pruebas cutáneas. Ser un caso se asoció con antecedentes familiares de asma, propiedad de mascotas y alergia al moho. Los niveles de moho (CFU/ m²) en las muestras de polvo de los colchones de los niños y los pisos de las áreas de juego se correlacionaron moderadamente ($r = 0.56$; $P < 0.05$). Altos niveles de moho ($\geq 30\ 000$ CFU / m²) en muestras de polvo en la sala de juegos (OR = 2.6; IC del 95%: 1.03–6.43) y colchón (OR = 3.0; IC del 95%: 1.11–8.00) se asociaron significativamente con el asma actual. En el análisis utilizando el índice combinado (cargas de moho altas y bajas en los sitios de juegos y colchones), hubo un mayor riesgo de asma con todas las combinaciones de carga de moho en comparación con las cargas de

moho bajas en ambos sitios. Además, el aumento en el riesgo fue más fuerte para los niños que tenían altas cargas de moho en ambos sitios (OR 3.7; IC del 95%: 1.22–11.10). En este estudio, los niveles altos de moho son un factor de riesgo para el asma en los niños.¹⁰⁰

Costa Bessa y cols. en 2014 relizaron un estudio en Brazil, en el que se aplicó el cuestionario EISL fase 1, un cuestionario validado (Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes - Estudio Internacional de Sibilancias en bebés) a padres de bebés de entre 12 y 15 meses tratados en 26 de 85 unidades de atención primaria de salud en el período comprendido entre 2006 y 2007. En este estudio se reportó que la humedad en casa aumentaba el riesgo de sibilancias en el primer año de vida con un OR de 1.25.⁶²

e) Animales

En los países desarrollados, la exposición a mascotas peludas es a menudo menos común entre niños asmáticos y adultos, debido a la evitación o eliminación de las mascotas por parte de familias alérgicas. En los países de bajos y medianos ingresos, esta evitación es menos común y existe evidencia de que los gatos en el hogar durante el primer año de vida son un factor de riesgo para el asma. Varios estudios extensos en países desarrollados han mostrado una menor prevalencia de asma entre los niños que viven en granjas, pero probablemente esto no sea así en los países de bajos y medianos ingresos.³

Hay datos extensos que sugieren que la sensibilización a los gatos es un factor de riesgo importante para el asma como lo menciona Planschke et. al. con un OR 5.5 (IC95% 3.5-8.7)¹⁰¹, Tunnicliffe et al.¹⁰² y Sporik et. al.¹⁰³ con un OR 2.25 (0.88-5.79) y Ritz BR. et. al. con un OR 2.08 (1.07–4.05).¹⁰⁴

Sporik et. al. en los Álamos, Nuevo México, encontraron en 516 niños que estaban sensibilizados y expuestos a altas concentraciones de alérgenos de gato (> 10 mg Fel d 1 / g de polvo) en comparación con 90 niños sin asma, con un OR de asma asociada a la sensibilidad del gato de 6.2 (95% IC, 2.2-17.6; p <.001).¹⁰³

Kerkhof et. al. en 2005, con los datos de 1027 bebés que se recolectaron en un estudio de cohorte de nacimiento holandés (estudio PIAMA), midieron la IgE total en sangre de punción del talón recogida en la primera semana de vida. La sensibilización se definió como un nivel específico de IgE en suero de $\geq 0,35$ UI / ml contra el ácaro del polvo doméstico, el gato, el perro, la leche o el huevo. Encontraron una IgE total neonatal alta en el 12,2% de los niños y el 6,2% de las niñas. Un perro en casa durante el embarazo se asoció negativamente con una IgE total neonatal alta (OR 0,5; IC95% 0,2–1,0). Un gato en el hogar (OR 0,6; IC95% 0,4–1,0) y tabaquismo materno (OR 0,4; IC95% 0,2–1,0) se asociaron negativamente con la sensibilización a los 12 meses, pero no a los 4 años.¹⁰⁵

Lombardi E. et. al. en 2009, realizaron un gran estudio multicéntrico italiano, como parte del estudio SIDRIA-2 (Studi Italiani sui Disturbi Respiratori dell'Infanzia e l'Ambiente 2002), donde los padres de 20, 016 niños (mediana de edad de 7 años) proporcionaron información sobre exposiciones en interiores en diferentes momentos de la vida y síntomas respiratorios/ alérgicos a través de cuestionarios y posesión de mascotas en diferentes momentos de la vida. No encontraron efectos significativos de la exposición de los perros en el primer año de vida ni en otros períodos en los síntomas respiratorios/ alérgicos después de ajustar por las otras covariables. La exposición del gato en el primer año de vida se asoció de manera significativa e independiente con las sibilancias actuales [OR 1.88 (IC 95% 1.33-2.68), $p < 0.001$] y asma actual [OR de 1.74 (1.10-2.78), $p < 0.05$]. No se encontraron otros efectos de la exposición del gato en los síntomas respiratorios/ alérgicos, concluyendo que la exposición del gato, pero no de los perros, en el primer año de vida es un factor de riesgo independiente para las sibilancias actuales, el asma actual a la edad de 7 años.¹⁰⁶

Almqvist C. et. al. realizaron un estudio longitudinal en una cohorte de nacimientos australiana inicialmente libre de gatos basada en niños con antecedentes familiares de asma. A los 5 años, 516 niños fueron evaluados por sibilancias y 488

por sensibilización. Los datos mostraron que, a la edad de 5 años, 82 niños habían adquirido un gato. Las manifestaciones tempranas de la enfermedad alérgica no anunciaban una tasa reducida de adquisición subsiguiente de un gato. La exposición de gatos o perros en los primeros 5 años se asoció con un menor riesgo de sensibilización alérgica, OR 0.50 (IC95% 0.28- 0.88), pero sin asociación con sibilancias OR 0.96 (IC 95% 0.57- 1.61). Este riesgo no se vio afectado por la edad a la que se adquirió el gato o si la mascota se mantuvo dentro o fuera de la casa. En los niños que adquirieron un gato, no hubo diferencias en el riesgo de sensibilización o eccema o el nivel de FEV1 entre los que recibieron el gato antes o después de los 12 meses de edad. El riesgo de sibilancias a la edad de 5 años fue mayor en los niños que adquirieron un gato después de 1 año de edad (OR 4.99; IC95% 1.32, 18.95) en comparación con los que lo hicieron antes de cumplir 1 año (OR 1.0). Sin embargo, este aumento del riesgo no fue sustancialmente mayor que el riesgo de sibilancias en niños que nunca habían adquirido un gato.¹⁰⁷

El efecto de la exposición a las mascotas en el sistema respiratorio ha sido estudiado durante mucho tiempo y aún es controvertido. En la década de 1990, se demostró que la sensibilización a los gatos era un factor de riesgo para el asma. A su vez, la exposición al alérgeno del gato se asoció con una mayor capacidad de respuesta bronquial. Posteriormente, se demostró que en personas atópicas, la IgE total por encima de 100 kU/ L y la IgE específica contra los gatos por encima de 0.35 kU/ L se asociaron con el asma de nueva aparición.¹⁰⁸ En otro estudio, los ataques diurnos de falta de aire se asociaron con la posesión de gatos.¹⁰⁹

Simoneti et. al. realizaron un estudio transversal en adultos de dos universidades brasileñas. Los sujetos respondieron un cuestionario y se sometieron a una prueba cutánea, prueba de función pulmonar y prueba de desafío bronquial con manitol. El grupo control comprendió 125 sujetos; grupo de propietarios de gatos en el año anterior fueron 51 sujetos y dueño de perro el año anterior con 140 sujetos. Los dueños de gatos tuvieron una mayor prevalencia de asma (definida

por los síntomas y la prueba de desafío bronquial positiva), pero no hubo cambios en la función pulmonar en comparación con el grupo control. Los individuos expuestos a los gatos tenían un mayor riesgo de asma confirmada en comparación con los individuos en el grupo control (OR 3.24; IC 95%: 1.31- 7.99, valor de p de 0.01) El grupo del dueño del perro tenía valores más bajos de espirometría (volumen espiratorio forzado en un segundo y menor capacidad vital forzada), pero una prevalencia de asma similar, en comparación con el grupo control. La exposición del perro se asoció con una menor FVC en el porcentaje de los valores pronosticados (OR: -3.61, IC 95%: -6.62 a -0.60) y un FEV1 más bajo en porcentaje de la predicción (coeficiente ajustado: -3.50, 95 % CI: -6.45 a -0.55) en comparación con el grupo de control.¹¹⁰

Crecer en un entorno rico en microorganismos, como una granja, parece ser un protector contra el desarrollo de asma; sin embargo, no hay metanálisis que concluyan lo anterior y los ensayos controlados aleatorios están en curso.¹¹¹

En los últimos años, varios estudios han demostrado que las exposiciones a compuestos microbianos en los primeros 12 a 24 meses de vida podrían determinar el desarrollo del asma y las alergias en la niñez. Sin embargo, poco se sabe acerca de los efectos de la exposición materna a compuestos microbianos en el medio ambiente sobre el desarrollo de la atopia y el asma en la descendencia. Una característica de las enfermedades atópicas es una respuesta inmune humoral desviada que produce la producción de IgE en lugar de anticuerpos IgG. La regulación de la respuesta humoral por parte de las células B depende de las células T efectoras. A su vez, la función de las células T está regulada por mediadores del sistema inmunitario innato. Aunque se ha demostrado que las respuestas inmunitarias adaptativas pueden configurarse en el útero, se sabe poco sobre los posibles determinantes prenatales de la respuesta inmunitaria innata y su relación con el desarrollo de la atopia y el asma.¹¹²

Johannes Ege y cols. a través del estudio transversal de Prevención de Factores de Riesgo de Alergias para la Sensibilización en Niños Relacionados con el Cultivo y el Estilo de Vida Antroposófico (PARSIFAL) investigaron el papel de las exposiciones maternas a ambientes ricos en compuestos microbianos para el desarrollo de la sensibilización atópica, el asma y las correspondientes alteraciones en el sistema inmunitario innato de la descendencia. Fue en 2823 niños de granja y 5440 niños de referencia de 5 a 13 años de las zonas rurales de Austria, Alemania, los Países Bajos, Suecia y Suiza. Encontrando que tanto la sensibilización atópica (OR 0,58; IC 95% 0,39-0,86) como la expresión génica de receptores de inmunidad innata se determinaron en gran medida por la exposición materna a los establos durante el embarazo, mientras que las exposiciones actuales tuvieron efectos mucho más débiles o nulos. Se encontró una relación dosis-respuesta entre la extensión de la regulación al alza de estos genes y el número de diferentes especies de animales de granja que la madre había encontrado en su embarazo. Cada especie de animal de granja adicional aumentó la expresión de TLR2, TLR4 y CD14 en un factor de OR 1.16 (IC 95%, 1.07-1.26), 1.12 (IC 95%, 1.04-1.2) y 1.10 (IC 95%, 1.03- 1,23), respectivamente. Concluyendo que la exposición materna a un ambiente rico en compuestos microbianos podría proteger contra el desarrollo de la sensibilización atópica y conducir a una regulación positiva de los receptores del sistema inmunitario innato.¹⁴⁰ Así mismo, Johannes Ege y cols. determinaron un OR de 0.88 (0.65-1.19) para sibilancias con exposición actual de la granja y un OR de 0.82 (0.62-1.09) para diagnóstico de asma y exposición actual de la granja. Determinaron un OR de 0.76 (IC95% 0.59- 0.99) para el diagnóstico de asma y el consumo de leche de granja y un OR de 0.77 (0.58-1.02) para sibilancias y el consumo de leche de granja. Para el contacto regular con animales de granja y sibilancias determinaron un OR de 0.97 (0.75-1.26) y para el contacto regular con animales de granja y diagnóstico de asma un OR de 0.94 (0.75-1.19). La exposición a animales de granja durante el embarazo se asoció con sibilancias con un OR de 0.76 (0.54-1.07) y con diagnóstico de asma con un OR de 0.86 (0.63-1.16), sin embargo, estos valores no fueron estadísticamente significativos.¹¹² Al evaluar el

efecto del momento de la primera exposición a animales de granja en la sensibilización atópica, los OR ajustados para el primer contacto en el embarazo, el primer contacto en el primer año de vida, el primer contacto entre el primer año y el actual, y el primer contacto actual fueron 0,36 (IC del 95% , 0.25-0.51), 0.54 (95% CI, 0.32-0.92), 0.77 (95% CI, 0.49-1.22), y 0.71 (95% CI, 0.43-1.20), respectivamente. El efecto materno de exposición a animales de granja fue protector en todos los países excepto Suecia (OR, 1.41; IC 95%, 0.50-4.01).¹¹²

Los análisis de patrones de factores de riesgo para la rinoconjuntivitis alérgica y el asma en Europa llevaron a una teoría causal de la epidemia: la hipótesis de la higiene. Esta teoría afirma que la higiene eliminó una influencia protectora contra la atopia y el asma que una vez fue proporcionada por la exposición a infecciones en la vida temprana. Esta hipótesis ha sido cuestionada en los Estados Unidos, donde el asma alérgica desde la década de 1970 ha aumentado entre las minorías que viven en la pobreza y con condiciones de higiene subóptimas (asma del centro de la ciudad). Visto desde una perspectiva histórica, la reciente tendencia al alza en las alergias respiratorias entre los menos favorecidos en los Estados Unidos puede haber explicado la consecuencia de varios epifenomas relacionados con la occidentalización (incluida la disminución de la exposición a infecciones transmitidas por los alimentos y orofecales) que afectaron primero a los estratos más ricos socioeconómicos durante el siglo XIX, se expandió entre las clases medias durante la primera mitad del siglo XX y, finalmente, se redujo en cascada para afectar a los estadounidenses menos aventajados.¹¹³

Una posible explicación de la epidemia en curso de enfermedades alérgicas es que la disminución del tamaño de la familia y la mejora de las condiciones higiénicas han provocado una menor exposición a las infecciones en la primera infancia y una expresión más generalizada de enfermedades atópicas en los países industrializados (la hipótesis de la higiene).¹¹⁴

Svanes C. et. al. realizaron un estudio a través de la Encuesta de salud respiratoria de la Comunidad Europea, un cuestionario autocompletado que preguntaba acerca de los síntomas que sugieren asma, el uso de medicamentos para el asma y la presencia de rinitis alérgica donde participaron 18,530 adultos europeos de 20 a 44 años de edad, encontrando una asociación entre el asma y el número de hermanos con un OR de 1.04 (IC95% 0.89- 1.21) para más de 4 hermanos y en sujetos sin hermanos pero expuestos a niños en guarderías el asma Determinando que un número creciente de hermanos se asoció con menores probabilidades de rinitis, pero mayores probabilidades de síntomas de asma y reducción de la función pulmonar, ya que los sujetos expuestos a muchos niños en el hogar o en la guardería experimentaron menos síntomas de rinitis alérgica y más asma en la edad adulta. Concluyeron que el contacto microbiano a través de los niños puede contribuir a un desarrollo inmunológico no alérgico que produce menos rinitis alérgica, pero más infecciones de las vías aéreas que predisponen al asma.¹¹⁵ En un estudio de cohorte de nacimiento de niños con antecedentes parentales de atopia, Celedón et al. encontraron que la asistencia a la guardería en la vida temprana estaba asociada con el asma a la edad de 6 años entre los niños sin antecedentes maternos de asma (OR= 0.3; IC95% 0.1 –0.7).¹¹⁶ En un estudio con 21, 260 de sujetos de 6 a 59 años en los Estados Unidos, la rinitis alérgica (OR = 0.27; 95% CI = 0.18–0.41) y el asma (OR = 0.45; 95% CI = 0.31–0.66) fueron menos comunes entre individuos que habían sido infectados previamente con virus de hepatitis A, *Toxoplasma gondii* y virus del herpes simple 1.¹¹⁷

Varios estudios transversales han examinado la relación entre las infecciones parasitarias, la sensibilización al alérgeno y las enfermedades atópicas. Estos estudios sugieren que las infecciones parasitarias caracterizadas por infestaciones intensas con geohelminthos (p. Ej., *Ascaris lumbricoides* o *Schistosoma mansoni*) se asocian inversamente con la sensibilización alérgica y que las infecciones parasitarias caracterizadas por una infestación leve con geohelminthos pueden aumentar el riesgo de sensibilización alérgica. De interés, un reciente estudio longitudinal encontró que el tratamiento de infestaciones graves con helmintos

conduce a un aumento de la sensibilización al alérgeno.¹¹⁸ Si bien la infección con anquilostomas se asoció inversamente con sibilancias en Etiopía, la infección con *A. lumbricoides* o *Trichuris trichiura* no se asoció con síntomas de asma distintos de las sibilancias inducidas por el ejercicio en un estudio reciente en Ecuador.¹¹⁹ Un entorno rico en microbios incluye la propiedad de mascotas. Un metanálisis reciente no logró encontrar una asociación fuerte entre la posesión de mascotas y una reducción en el riesgo de asma; sin embargo, hay estudios que sugieren un efecto protector de los perros.¹²⁰

Aproximadamente el 54% de los pacientes afectados están sensibilizados a los alérgenos de los mamíferos a los 19 años, en comparación con aproximadamente el 21% de los individuos no asmáticos y muchos niños afectados sufren de exacerbación del asma después de la exposición de mascotas.¹²¹

Existe evidencia observacional de que los niños expuestos a perros en la vida temprana tienen un menor riesgo de asma. Se desconoce si esta asociación está modificada por las características del perro, como sexo, raza, número de perros y tamaño del perro.¹²²

Fall T. et. al. evaluaron en 2015 en un estudio de cohorte, la asociación entre la exposición temprana a perros y animales de granja y el riesgo de asma en niños de 1 a 6 años, se incluyeron a todos los niños nacidos en Suecia. De los 1,011,051 niños nacidos durante el período de estudio, 376 638 en edad preescolar (53 460 [14.2%] expuestos a perros y 1729 [0.5%] expuestos a animales de granja) y 276 298 niños en edad escolar (22 629 [8.2%] de exposición a perros y 958 [0.3%] expuestos a animales de granja se incluyeron en los análisis. De estos, 18 799 niños (5,0%) en la cohorte de niños en edad preescolar experimentaron un evento asmático antes del inicio del estudio, y se registraron 28 511 casos de asma y 906 071 años de riesgo durante el seguimiento (tasa de incidencia, 3,1 casos por 1000 años en riesgo). En la cohorte de niños en edad escolar, 11 585 niños (4.2%) experimentaron un evento asmático durante el

séptimo año de vida. La exposición a perros durante el primer año de vida se asoció con una disminución del riesgo de asma en niños en edad escolar (OR, 0,87; IC 95%, 0,81-0,93) y en niños en edad preescolar de 3 años o más años (OR, 0,90; 95 % IC, 0,83-0,99), pero no en niños menores de 3 años (OR, 1,03; IC 95%, 1.00-1.07). La exposición a animales de granja se asoció con un riesgo reducido de asma tanto en niños en edad escolar como en niños en edad preescolar (OR, 0,48; IC del 95%, 0,31-0,76 y OR, 0,69; IC del 95%, 0,56-0,84), respectivamente. Concluyendo que la exposición a perros y animales de granja durante el primer año de vida reduce el riesgo de asma en niños a los 6 años y los hallazgos estaban de acuerdo con la hipótesis de higiene, que sostiene que los niños expuestos a microbios pueden tener una mejor maduración del sistema inmunológico.¹²³

Fall Tove et.al. en 2018 reportaron un estudio donde evaluaron dos cohortes en Suecia con un perro registrado en el hogar durante su primer año de vida. La cohorte utilizada en el análisis principal nació del 1 de enero de 2001 al 31 de diciembre de 2004 y se evaluó para detectar cualquier evento de asma a los seis años (durante el séptimo año de vida). Una segunda cohorte más joven utilizada para el análisis de sensibilidad nació del 1 de julio de 2005 al 31 de diciembre de 2010 y fue seguida desde la edad de 1 año hasta el primer diagnóstico de asma, muerte, emigración o el 31 de diciembre de 2011, con el objetivo de estudiar la asociación entre las características de los perros y el riesgo de asma o diagnóstico de alergias y medicamentos a los seis años. La prevalencia de asma a los seis años fue del 5,4%. Los niños expuestos a perros hembras tuvieron menor riesgo de asma en comparación con los expuestos a perros machos, cociente de probabilidad, OR = 0,84 (intervalo de confianza del 95%, IC de 0,74 a 0,95). Los niños con dos perros o más tuvieron menor riesgo de asma que aquellos con un solo perro, OR = 0.79 (IC del 95%: 0.65 a 0.95). Los niños cuyos padres tenían asma y alergia tenían una mayor frecuencia de exposición a las razas de perros que se describen como "hipoalergénicas" (algunas razas de perros con pelaje que no despojan se describen de forma anecdótica como "hipoalergénicas" y algunas

de ellas también están inscritas por la American Kennel Club Association (AKC)) como adecuadas para personas con alergia en comparación con los padres sin asma o alergia (11,7% frente a 7,6%, $p < 0,001$). La exposición a estas razas se asoció con un mayor riesgo de alergia OR = 1.27 (IC del 95%: 1.02 a 1.59) pero no con asma. Encontraron evidencia de una asociación entre el sexo del perro y la cantidad de perros con menor riesgo de asma infantil en niños expuestos al perro.¹²²

f) Infecciones de vías respiratorias

Durante la última década, la llamada hipótesis de higiene ha recibido mucha atención. Según esta hipótesis, el desarrollo del asma se debe en parte a la falta de exposición a infecciones y productos microbianos en la vida temprana.¹²⁴

El papel de las infecciones virales en la etapa temprana de la vida en el desarrollo del asma ha sido muy discutido. Los virus son potentes desencadenantes de las exacerbaciones del asma, y la incapacidad de restringir los síntomas de las infecciones por rinovirus en el tracto respiratorio superior puede ser considerado un sello distintivo del asma en todas las edades.¹²⁴

Además, la infección con el virus sincitial respiratorio puede dar lugar a bronquiolitis en la infancia, que, si es grave, aumenta aún más el riesgo de episodios de sibilancias subsiguientes hasta la edad escolar. Factores del huésped como la reducción de la función pulmonar y respuestas inmunes inmaduras al nacer puede contribuir a la expresión del asma inducida por infecciones virales. Estudios basados en la población que evalúan la exposición infecciosa ya sea de forma indirecta, registrando si un niño ha asistido a una guardería o directamente realizando pruebas serológicas para virus (virus de la hepatitis A y virus del herpes simple) y otros microorganismos (*Helicobacter pylori* y *Toxoplasma gondii*), han encontrado que la exposición a agentes infecciosos protege contra el asma. La infestación crónica con helmintos también puede conferir protección, pero los episodios de corta duración de la infestación pueden exacerbar los trastornos atópicos.¹²⁵ Gran parte de la asociación inversa entre las infecciones y el asma puede atribuirse a la atopia

El efecto de las coinfecciones respiratorias durante la primera infancia puede extenderse más allá de la presentación y resolución inmediata de la enfermedad. Los eventos durante los primeros años de vida pueden conducir a fenotipos inmunológicos persistentes que determinan el riesgo de enfermedad alérgica y asma, y tanto los virus como las bacterias pueden modular de manera inadecuada las vías inmunitarias clave. Por lo tanto, es concebible que las coinfecciones virales/ bacterianas pediátricas puedan desempeñar un papel en la inducción o progresión del asma. Las infecciones respiratorias virales recurrentes asociadas con sibilancias durante la infancia, particularmente las infecciones por Rinovirus y Virus sincitial respiratorio, se reconocen como factores de riesgo importantes para el desarrollo de asma, al igual que la colonización temprana del tracto respiratorio con *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis*. Si bien la cohorte The Copenhagen Prospective Study on Asthma in Childhood (COPSAC) encontró que estos factores se asociaron de manera independiente con las sibilancias, pocos estudios han examinado explícitamente el efecto de las interacciones virales / bacterianas en el sistema respiratorio. Demostrado que la detección conjunta de Rinovirus con *S. pneumoniae* o *M. catarrhalis* aumentó la probabilidad de exacerbaciones del asma en niños en edad escolar; sin embargo, faltan estudios de sibilancias en niños pequeños. Las consecuencias a largo plazo de las infecciones por múltiples patógenos durante la vida temprana representan un área descuidada de investigación que merece una investigación futura.¹²⁶

Aranda y cols. realizaron una encuesta a través del cuestionario EISL-P3 (El Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes fase 3) a 1335 padres de bebés que fueron atendidos en unidades de salud de atención primaria en la región sur de la ciudad de São Paulo desde 2009 hasta 2010. Encontrando que los factores más relevantes relacionados con sibilancias ocasionales fueron neumonía (OR = 3.10, IC 95% = 1.68-5.73), hospitalización por neumonía (OR = 2.88, IC 95% = 1.26-6.56) e infección recurrente del tracto respiratorio superior (URI, OR = 1.87, IC del 95% = 1.25-2.81). Con respecto a las sibilancias recurrentes, infección recurrente del tracto respiratorio superior (OR = 5.34, IC 95% = 3.83-7.45),

neumonía (OR = 4.06, CI 95% = 2.87-5.74) y hermanos asmáticos (OR = 3.02, IC 95% = 1.67-5.45) fueron los factores más significativos asociados. Así mismo, determinaron que el primer episodio de infecciones del tracto respiratorio superior antes de los 6 meses de edad fueron un factor de riesgo para sibilancias recurrentes con un OR de 2.72 (IC95% 1.8-4.2) en EISL la fase 1 y con un OR de 1.92 (IC95%1.39-2.67) en EISL fase 3, ambos con un valor de $p < 0.001$. (Risk factors for recurrent wheezing - International Study of Wheezing in Infants (EISL) phase 3.⁶⁴

En los niños en edad preescolar, el asma es difícil de diagnosticar y se basa principalmente en la aparición de sibilancias. Las cohortes anteriores basadas en la población o de alto riesgo mostraron que el Rinovirus y el Virus Sincitial Respiratorio o bronquiolitis en los primeros 1 a 3 años de vida se asocian con un aumento de hasta 13 veces el riesgo de sibilancias preescolares.¹²⁷

Un estudio de cohorte mostró que la hospitalización por VSR se asoció con un mayor riesgo de sibilancias recurrentes a la edad de 18 años.¹²⁸ Estudios de cohorte o estudios de casos y controles que se centraron en el asma infantil a la edad de 4-13 años, mostraron que Virus sincitial respiratorio, rinovirus o la bronquiolitis en el primer año, los primeros 2 o los primeros 3 años de vida se asociaron con un mayor riesgo de asma con un OR que varía de 1.39 a 13.55.¹²⁹ Por ejemplo, Carroll KN. Et. al. en 2009 realizaron un estudio retrospectivo de cohorte de nacimientos basado en la población de bebés sanos a término nacidos entre 1995 y 2000 y se inscribieron en un programa estatal de Medicaid entre 90,341 niños, el 18% tuvo una visita de bronquiolitis infantil, y estos bebés contribuyeron al 31% de los diagnósticos de asma en la primera infancia. En relación con los niños con bronquiolitis infantil, los odds ratios ajustados para el asma fueron 1.86 (IC95% 1.74-1.99), OR 2.41 (IC95% 2.21-2.62) y OR 2.82 (IC95% 2.61-3.03) en los grupos de pacientes ambulatorios, urgencias y hospitalización respectivamente. Los niños hospitalizados con bronquiolitis durante

la infancia tuvieron una mayor morbilidad por asma en la niñez temprana en comparación con los niños sin bronquiolitis.¹³⁰

Lin HW. et. al. en 2012, con una cohorte que incluyó 4, 586 niños con bronquiolitis aguda de 2004 a 2006 en Taiwan y encontraron que la proporción de bronquiolitis aguda fue de 1,33 para los niños en relación con las niñas. La OR para el asma fue de 1.89 para los niños en relación con las niñas. Durante los 3 años de seguimiento, los niños con bronquiolitis aguda mostraron una mayor incidencia de asma que las niñas con bronquiolitis aguda (OR 13.55; IC95% 8.87-20.71).¹³¹

Montgomery S. et. al. en 2013, realizaron un estudio en Suecia con el fin de investigar si la edad gestacional modificaba la asociación de infecciones de las vías respiratorias que resultan en el ingreso hospitalario durante el primer año, con un riesgo posterior de asma después de los 5 años. Los registros nacionales identificaron 42 334 niños ingresados en el hospital por infección respiratoria en su primer año después del nacimiento durante 1981–1995, emparejados individualmente con 211 594 niños no ingresados en el hospital por infección durante el primer año. Los diagnósticos de asma y los tratamientos prescritos para el asma después de los 5 años de edad se identificaron a través de los registros. Se identificó un OR de 1.51 (IC95% 1.47 a 1.51) para la asociación de infección respiratoria antes del año de edad con asma después de los 5 años. Cuando se estratifica por la edad gestacional (y con un ajuste adicional para el peso al nacer), existe una modificación del efecto estadísticamente significativa por la edad gestacional, con el mayor riesgo de asma de magnitud entre los nacidos con una edad gestacional inferior a 28 semanas, produciendo un OR ajustada de 2.22 (1.59 a 3.09). Este riesgo de asma de mayor magnitud persistió hasta después de los 10 años de edad, pero las diferencias en el riesgo por edad gestacional fueron menos pronunciadas para el asma después de los 16 años. Los bebés extremadamente prematuros tienen más probabilidades de tener secuelas respiratorias crónicas después de infecciones respiratorias en la vida temprana.¹³²

Costa Bessa y cols. en 2014, realizaron un estudio transversal en Brazil en el que se aplicó un cuestionario validado (Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes - Estudio Internacional de Sibilancias en bebés) EISL fase 1 a padres de bebés de entre 12 y 15 meses tratados en 26 de 85 unidades de atención primaria de salud en el período comprendido entre 2006 y 2007. La variable dependiente, sibilancias, se definió utilizando los siguientes estándares: ocasional (hasta dos episodios de sibilancias) y recurrente (tres o más episodios de sibilancias). Un total de 1,029 (37,7%) bebés tuvieron episodios de sibilancias en los primeros 12 meses de vida; de estos, el 16,2% tenía sibilancias recurrentes. Los factores de riesgo para las sibilancias ocasionales fueron seis o más episodios de resfriados (OR = 2,38; IC 95%: 1,91-2,97) y neumonía (OR = 3,02; 95 % CI: 2,43- 3,76). Para las sibilancias recurrentes, uno de los factores de riesgo fue más de seis resfriados (OR = 2.07; IC 95% 1.43- 3.00).⁶²

Rubner FJ. et. al. en 2017, realizaron un estudio prospectivo en 217 niños, seguidos desde el nacimiento hasta la edad de 13 años y vieron riesgo de sibilancias con Rinovirus con (OR= 3.3, 95% CI 1.5-7.1), pero no con Virus Sincitial Respiratorio (RSV) (OR = 1.0, 95% CI 0.4-2.3), que fueron asociados con asma a la edad de 13 años.¹³³

La microbiota de las vías respiratorias se han relacionado con asma y sibilancias en la vida posterior. Un estudio de cohorte prospectivo de alto riesgo mostró que la colonización por *Streptococcus* a la edad de 2 meses se asoció con un mayor riesgo de sibilancias crónicas a la edad de 5 años,¹³⁴ mientras que otro estudio de cohorte prospectivo mostró que en neonatos, *S. pneumoniae*, *M. Catharallis* y *H. influenzae* se asociaron con un mayor riesgo de sibilancia a la edad de 5 años.¹³⁵

g) Humo de tabaco ambiental

El humo del cigarrillo es un factor importante que induce el asma.¹³⁶ El humo ambiental del tabaco se ha confirmado como un factor de riesgo para el asma, tanto en la infancia como en la edad adulta. La exposición prenatal al humo de

tabaco también es importante. Se considera que esta es una relación causal, lo que implica que la prevalencia (y la gravedad) del asma se reduciría si se redujera la exposición al humo de tabaco.³

Los niños están expuestos al humo del cigarrillo y son afectados por el tabaquismo pasivo, por lo que es de gran importancia comprender la relación entre el tabaquismo pasivo y el desarrollo de asma. Fumar tiene efectos negativos significativos en el sistema respiratorio de los pacientes asmáticos, ya que no solo causa asma y disminuye la función pulmonar de los pacientes, sino que también reduce los resultados terapéuticos de los glucocorticoides orales.¹³⁷

La exposición al humo del tabaco, que comprende una mezcla compleja de muchos compuestos orgánicos volátiles y dióxido de nitrógeno, es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de asma y actúa, en parte, aumentando las respuestas de tipo T2. Incluso el hábito de fumar durante el embarazo aumenta el riesgo de asma para la segunda generación, lo que incrementa aún más los mecanismos epigenéticos intrauterinos en la causa del asma.¹³⁸

La exposición pre y post natal al humo del tabaco ha sido reconocida como un factor de riesgo para el desarrollo del asma. El riesgo de aparición de asma aumenta en un 85% en los bebés expuestos al tabaquismo materno durante el embarazo y en un 32% en los niños expuestos al humo de tabaco. Estos hallazgos son especialmente preocupantes dado que la prevalencia de la exposición al humo del tabaco es del 8,4% antes del nacimiento y del 40,6% entre los 5 y los 13 años de edad.¹³⁹ Las recomendaciones terapéuticas actuales se centran en estrategias probadas, como el asesoramiento de cesación y la farmacoterapia; sin embargo, se necesitan políticas y fondos adicionales para aumentar el acceso y la asequibilidad de estos servicios. La reducción de la prevalencia general del consumo de tabaco probablemente requerirá una mayor regulación por parte de los responsables de la formulación de políticas, como la implementación de leyes más estrictas contra el humo, el aumento de los precios de lista de cigarrillos o los impuestos, y una mayor limitación de la publicidad del tabaco. El tabaquismo de los padres es un factor de predicción modificable de la iniciación del tabaquismo

durante la adolescencia, por lo que la prevención del tabaquismo de los padres también es de importancia crítica para el comportamiento a largo plazo de los niños.¹³⁸

Arshad et. al. en 2005 observaron a niños al nacer y a la edad de 1, 2, 4 y 10 años en un estudio de cohorte de nacimientos de población completa (1,456 sujetos). La información fue recolectada prospectivamente sobre factores de riesgo genéticos y ambientales. La prueba cutánea en la piel se realizó a los 4 años de edad. Las sibilancias actuales (en los últimos 12 meses) y el asma se registraron a los 10 años de edad cuando la hiperreactividad bronquial se midió en la prueba de bronquios. El riesgo de asma por tabaquismo de los padres en el primer año de edad fue de un OR de 1.99 (IC 95%, 1.15 a 3.45).¹⁴⁰

El tabaquismo materno (OR 2.2; IC95% de 1.4-3.1 valor de $p < 0.001$) pero no paterno (OR 1.6; IC95% de 0.8–2.1 y valor de $p = 0.07$) se asoció significativamente con el asma en un estudio del Reino Unido realizado por Delpisheh et. al. en 2004 con una encuesta de muestras salivales de 425 niños de 5 a 11 años de edad que asistían a 15 escuelas primarias en Liverpool y Wallasey (Merseyside/ Reino Unido).¹⁴¹

Vork K.L. et. al. en 2007, realizaron meta- análisis de 38 estudios epidemiológicos de exposición a al humo de tabaco y el desarrollo de asma infantil (que también controlaba el historial de atopia). Encontrando un OR de 1.48 [95% intervalo de confianza (IC), 1.32–1.65], 1.25 (1.21–1.30) y 1.21 (1.08–1.36), para el asma de siempre, actual e incidente, respectivamente. Posteriormente se tomó en cuenta la falta de control para el tipo de historial de atopia (familiar o del niño) y el estado de fumador propio del niño dentro de los estudios. Después de ajustar estas características de confusión, surgieron patrones consistentes de asociación entre la exposición al humo de tabaco y la inducción del asma infantil. Reportaron un OR de 1.33 (IC del 95%, 1.14–1.56) de los estudios de asma incidentes en niños mayores (6–18 años de edad), que es 1.27 veces la estimación de los estudios de niños más pequeños y más alto que las estimaciones informadas en metanálisis

anteriores. Concluyeron que la duración de la exposición puede ser un factor más importante en la inducción del asma y sugiere que el humo de tabaco podría ser una causa más fundamental y generalizada del asma infantil de lo que han indicado algunos metaanálisis anteriores.¹⁴²

Un estudio en Roma, Italia se realizaron tres encuestas basadas en un cuestionario que comprendía 36 ítems que buscaban información sobre: vivienda familiar y estatus socioeconómico; hábitos de fumar en los miembros del hogar; historia de enfermedad atópica en padres o hermanos; y antecedentes respiratorios, como asma diagnosticada por un médico, bronquitis sibilante y asma inducida por el ejercicio en el niño, se aplicaron en 1974, 1992 y 1998 en 2,259, 1,229 y 1,139 niños respectivamente y se identificó un mayor riesgo de asma para los niños de 6- 14 años solo si se fuman 40 o más cigarrillos por día en el hogar y solo en una de las tres encuestas del estudio.¹⁴³

Tinuoye O. et. al. en 2013 realizaron una revisión sistemática utilizando las bases de datos MEDLINE, Embase, PubMed y Web of Knowledge hasta el 31 de enero de 2011 y un metanálisis de efectos aleatorios Se identificaron veinte estudios relevantes que cumplieron los criterios de inclusión de exposición al humo de tabaco, menores de 18 años y diagnóstico médico de asma (14 secciones transversales, 4 cohortes y 2 casos y controles) y proporcionaron 31 estimaciones del tamaño del efecto. El riesgo de asma con la exposición al humo de tabaco fue de un OR de 1.32 (IC del 95%: 1.23, 1.42, $p < .001$).¹⁴⁴

Abreo A. et. al. en el 2018 llevaron a cabo una búsqueda en la base de datos PubMed desde 1990 hasta octubre de 2017 para identificar los metanálisis que evalúan la asociación entre los factores de riesgo individuales y el desarrollo del asma, en niños o adolescentes (0-18 años) de artículos publicados en inglés. Y encontraron que la exposición al humo del cigarro en el periodo prenatal es un factor de riesgo para asma con un OR de 1.85 (IC 95% 1.35-2.53).¹³⁸

Neophytou A.M. et. al. en 2018 realizaron un análisis en 1172 niños latinos y afroamericanos con asma de la parte continental de Estados Unidos y Puerto Rico, con el fin de evaluar las relaciones de los niveles de cotinina $\geq 0,05$ ng/ ml con exacerbaciones del asma (definidas como hospitalizaciones relacionadas con el asma, visitas a la sala de emergencia o prescripción de esteroides orales) en el año anterior y el control del asma. Los resultados del OR para experimentar exacerbaciones del asma en el año anterior para niveles de cotinina $\geq 0,05$ ng/ ml, en comparación con $< 0,05$ ng/ ml, fueron de 1,40 (IC95% 1,03 a 1,89), mientras que el OR para el control deficiente del asma fue de 1,53 (IC95 % 1,12 a 2,13).¹⁴⁵

h) Antibióticos

Los síntomas del asma son más comunes entre los niños tratados con antibióticos en la primera infancia. La dirección de la causa y el efecto es incierta porque se pueden administrar antibióticos para las enfermedades pulmonares que podrían ser una manifestación temprana del asma.³

Resulta alarmante la creciente tasa de uso de antibióticos en los Estados Unidos. El uso de antibióticos durante el embarazo se informa en el 40% de las mujeres y en el 66% de los bebés en el primer año de vida.¹⁴⁶

Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) informan que al menos el 30% de todos los antibióticos para pacientes ambulatorios se recetan incorrectamente para el tratamiento de infecciones virales. El uso inadecuado de antibióticos aumenta el riesgo de complicaciones a corto y largo plazo, incluida la alteración de la microbiota infantil. El riesgo relativo de desarrollo de asma se incrementa en un 20% en los bebés expuestos a antibióticos en el útero y en un 27% en los bebés expuestos a antibióticos en el primer año con una relación dosis- respuesta muy fuerte.¹⁴⁷

A pesar de décadas de investigación, el mecanismo subyacente de la relación entre el uso de antibióticos durante el embarazo y el riesgo de sibilancias/ asma en la infancia sigue sin estar claro. Solo unos pocos estudios informaron que el

uso de antibióticos durante el embarazo puede desencadenar el desarrollo de sibilancias/ asma en la niñez.¹⁴⁸ Estudios previos sugirieron que el equilibrio entre bacterias patógenas y benéficas puede jugar un papel en desencadenar la aparición del asma en la infancia.¹³⁵ El uso prenatal de antibióticos afectó la microbiota del canal de parto y la piel de la madre, que se transmitirá a los bebés durante el parto. Oyama et al. encontraron que los cambios en la composición de la microbiota de los recién nacidos impidieron la maduración postnatal de la respuesta Th1 y, por lo tanto, dieron como resultado la desviación hacia la respuesta Th2.¹⁴⁹ Además, la interrupción de la microflora intestinal suprimió la respuesta Treg.¹⁵⁰ Estos procesos pueden contribuir al desarrollo de sibilancias o asma en edad infantil. Algunos estudios epidemiológicos han encontrado una asociación también entre el uso materno de antibióticos y un mayor riesgo de asma en la infancia.¹⁵⁰ Sin embargo, otros estudios no detectaron esta asociación. La heterogeneidad en los resultados existentes en las distintas regiones puede atribuirse a diferentes diseños de estudios, las diferencias en la edad de la respiración sibilante/ asma infantil y los factores de confusión relacionados con el asma materna. Los antecedentes familiares de atopia y asma, especialmente el asma materna, pueden aumentar el riesgo de sibilancias o asma infantil.¹⁵¹

Källé B. et al. encontraron que la asociación entre el uso de antibióticos y el asma infantil era fuerte, pero disminuyó notablemente cuando los signos de asma materna se excluían y no se ajustaban.¹⁵² Además, Stokholmet et al. también informaron que el uso de antibióticos fuera del embarazo también aumentaba el riesgo de asma infantil. Estas observaciones han subrayado la importancia de evaluar cómo se ha identificado el factor de confusión "asma materna".¹⁵³

Un metaanálisis anterior realizado en 2011 por Murk et al. examinó la evidencia de asociación entre la exposición a antibióticos durante el embarazo y el asma infantil, pero solo se incluyeron tres estudios publicados.¹⁵⁴ Además, el metanálisis adicional no analizó los posibles factores de confusión, los análisis de subgrupos y la evaluación de la calidad de la literatura. Por lo tanto, nuestro objetivo fue realizar un metaanálisis más completo de los estudios identificados para evaluar la

relación entre el uso materno de antibióticos durante el embarazo y el desarrollo posterior de sibilancias/ asma en la niñez.

Si la microbiota es el nexo causal en la asociación entre el uso de antibióticos y las sibilancias/ asma infantiles, la dosis y el tipo de antibióticos influirían en esta asociación. Metsälä et al. informaron que solo el uso de algunos antibióticos específicos durante el embarazo se asoció con el riesgo de asma en la infancia. Debido a los estudios limitados, no hubo datos disponibles para realizar metanálisis sobre la dosis-respuesta y los efectos de antibióticos específicos. Por lo tanto, se necesitan con urgencia estudios futuros para enfocarse en este tema.¹⁴⁸

Metsälä J. et. al. en 2014, obtuvieron datos de cuatro registros nacionales, incluidos el Registro de Prescripción de Medicamentos, el Registro de Reembolso Especial, el Registro de Población mantenidos por la Institución de Seguro Social y el Registro de Nacimientos Médicos mantenidos por el Instituto Nacional Para la salud y el bienestar realizados a todos los niños que nacieron entre el 1 de enero de 1996 y el 30 de abril de 2004 en Finlandia, con el fin de examinar las asociaciones entre la exposición prenatal y postnatal a diferentes antibióticos y el riesgo de asma infantil a los 3 años de edad. Encontrando que el uso materno de cualquier antibiótico durante el embarazo se asoció con un mayor riesgo de asma en la descendencia [odds ratio ajustado (OR) = 1.31 (IC95%: 1.21–1.42)]. Varios antibióticos maternos específicos se asociaron con el riesgo de asma (penicilinas de amplio espectro OR 1.23, IC95% 1.10–1.37) (macrólidos OR 1.28, IC95% de 1.07–1.53) (fenoximetilpenicilina OR 1.27, IC95% 1.01–1.59) (tetraciclinas 1.32, IC95% de 0.92–1.90) (sulfonamidas y trimetoprim OR 1.38, intervalo de confianza de 0.74–2.56) (fluoroquinolonas OR 1.62, IC95% 0.72–3.66), y la asociación más fuerte se observó para las cefalosporinas [OR = 1.46 (IC 95% 1.30–1.64)]. El uso de antibióticos por parte de los niños durante el primer año de vida se asoció con un mayor riesgo de asma [OR = 1,60 (IC del 95%: 1.48–1.73)]. El uso por parte de niños de cefalosporinas [OR = 1.79 (IC 95% 1.59–2.01)], sulfonamidas y trimetoprim [OR = 1.65 (IC 95% 1.34–2.02)], macrólidos [OR = 1.61 (95% CI 1.46–1.78)] y amoxicilina [OR = 1.46 (IC 95% 1.35–1.58)] se asoció con un mayor

riesgo de asma. Concluyeron que tanto la exposición prenatal como la postnatal a los antibióticos se asociaron con un mayor riesgo de asma.¹⁴⁸

Al igual que el parto por cesárea, el uso de antibióticos en bebés y prenatales se asocia con una multitud de afecciones crónicas de salud que incluyen enfermedad inflamatoria intestinal, obesidad y diabetes.¹⁵⁵

Ahmadizar F. et. al. realizaron un estudio de los efectos de los antibióticos en la vida temprana utilizando los datos de cuatro grandes cohortes infantiles; dos cohortes basadas en la población para estudiar el riesgo de desarrollar asma: Generación R (n = 7393, Países Bajos, seguidos desde la vida fetal hasta la edad adulta temprana) y SEATON (n = 891, Escocia, Reino Unido seguidos desde las 11 semanas de gestación), y dos cohortes de asma para evaluar el riesgo de exacerbaciones del asma: PACMAN (n = 668, Países Bajos) y BREATHE (n = 806, Escocia, Reino Unido). Encontraron que el uso de antibióticos en la vida temprana se asoció con un mayor riesgo de asma en un metanálisis de los datos de Generación R y SEATON (OR: 2.18, IC 95%: 1.04-4.60). No hubo asociación entre el uso de antibióticos en la vida temprana y el riesgo de exacerbaciones del asma más adelante en la vida en un metanálisis de los datos de PACMAN y BREATHE (OR: 0,93; IC del 95%: 0,65-1,32; I² : 0,0%) y concluyeron que los niños tratados con antibióticos en los primeros 3 años de vida tienen más probabilidades de desarrollar asma, pero no hay evidencia de que la exposición a antibióticos esté asociada con un mayor riesgo de exacerbaciones del asma.¹⁵⁶

Una teoría sugiere que el efecto de la cesárea y los antibióticos en el desarrollo del sistema inmunológico se debe a la alteración de la microbiota. La microbiota humana es una colección de microorganismos simbióticos ubicados en la piel, el tracto respiratorio, el tracto gastrointestinal y el tracto genitourinario. Las bacterias comensales contribuyen a la salud humana al realizar funciones metabólicas esenciales y modular el sistema inmune emergente. La disbiosis, o un trastorno en la composición de las bacterias comensales, puede ser inducida por varios

factores ambientales, incluyendo el nacimiento por cesárea, el uso de antibióticos y los cambios en la dieta. La exposición a antibióticos pre y postnatal se asocia de manera similar con la reducción de la diversidad de la flora intestinal del recién nacido.¹⁵⁷

Abreo A. et. al. en 2018, realizaron una búsqueda de la base de datos PubMed desde 1990 hasta octubre de 2017 y encontraron el uso de antibióticos durante el periodo prenatal como un factor de riesgo para asma con un OR de 1.20 (IC 95% 1.13-1.27) y uso de antibióticos en el primer año de vida con un OR de 1.27 (IC 95% 1.12-1.43).¹³⁸

Morata- Alba et. al. en enero 2019 realizaron un estudio prospectivo siguiendo a los niños desde el nacimiento hasta los 7-8 años, comparando dos grupos: (a) Pretermino (edad gestacional 32 semanas + 1 día a 35 semanas + 0 días, sin comorbilidades) y (b) recién nacidos a término; edad gestacional \geq 37 semanas). Se identificaron factores de riesgo y protectores para bronquiolitis y asma. Se incluyeron 232 niños (116/ grupo). Sesenta y seis (56,9%) pretérmino y 43 (37,1%) de término presentaron bronquiolitis ($p = 0,002$). Las sibilancias recurrentes fueron de 52 (44,8%) en los pretérmino frente a 36 (31,0%) en los de término ($p = 0,03$). El asma en la edad escolar fue de 27 (23.3%) en los pretérmino y 8 (6.9%) en las de término ($p = 0.020$). Reportaron un riesgo para asma con el uso de antibioticos los primeros 3 años de vida con un OR de 2.36, CI95% 1.25–4.47.¹⁵⁸

j) Paracetamol

El paracetamol es el fármaco analgésico y antipirético de mayor venta en niños. El modo de acción del paracetamol aún no está del todo claro, pero en general se acepta que es similar a los medicamentos antiinflamatorios no esteroides, ya que inhibe la actividad de la ciclooxigenasa, con una inhibición predominante de la ciclooxigenasa-2. Esto a su vez reduce la concentración de prostaglandina E2, que reduce el punto de referencia hipotalámico para reducir la fiebre y la activación de vías serotoninérgicas inhibitorias descendentes para producir

analgesia. Aunque el paracetamol se considera un analgésico más débil que los antiinflamatorios no esteroideos, a menudo se prefiere debido a una mejor tolerancia y una mayor seguridad perfil (sin efectos adversos, como hemorragia asociada a la actividad antiplaquetaria y trastorno gastrointestinal).¹⁵⁹

Varias observaciones epidemiológicas sugieren que el uso de paracetamol podría ser un factor de riesgo para el desarrollo del asma, así como la exacerbación del asma.¹⁶⁰ Se cree que el metabolito del paracetamol agota los niveles de glutatión en el tracto respiratorio y por lo tanto conduce a una vulnerabilidad al estrés oxidativo. Este proceso puede causar inflamación de las vías respiratorias, broncoconstricción y síntomas subsiguientes de asma.¹⁵⁹

Barragán-Mejueiro MM. et. al. mediante un estudio de corte transversal, aplicaron el cuestionario ISAAC a 3493 niños mexicanos de 6-7 años de edad y detectaron que el uso de paracetamol en el primer año de vida incrementó en forma significativa el riesgo de presentar alguna vez sibilancias (odds ratio [OR] ajustado, 1.69 (Intervalo de confianza 95% 1.23 a 2.34) y rinitis [OR ajustado, 1.37; 95% Intervalo de confianza 95% 1.20 a 1.59) pero no de eccema (OR ajustado, 1.45; 95% Intervalo de confianza 95% 0.91 a 2.32). El uso frecuente de paracetamol en el último año de vida incrementó el riesgo de sibilancias (OR, 3.3; IC95% 1.54 a 7.18), rinitis (OR, 1.61; IC95% 1.33 a 1.95), o eccema (OR, 1.82; IC95% 1.24 a 2.66). Concluyeron que el uso frecuente de paracetamol estuvo asociado a un riesgo significativamente mayor de sibilancias y rinitis, y probablemente de eccema, en una población de niños mexicanos.¹⁶¹

Beasley et al. en 2008 realizaron un estudio transversal como parte de un programa de investigación mundial, el Estudio Internacional del Asma y Alergias en la Infancia (ISAAC), que obtuvo cuestionarios de padres de 205487 niños de 6 y 7 años de 73 centros en 31 países sobre los síntomas del asma, la rinoconjuntivitis y el eccema. También preguntaron sobre el uso de paracetamol en el primer año de vida y la frecuencia de uso de paracetamol dentro de los 12 meses anteriores a la encuesta. El uso de paracetamol para la fiebre en el primer

año de vida se asoció con el riesgo de desarrollar asma con un OR de 1.47, IC 95% 1.36 a 1.56. El riesgo de asma en niños que usan paracetamol durante el primer año de vida fue más alto y estadísticamente significativo que para aquellos que no usan paracetamol.¹⁶²

Etminan M. et. al. en 2009 realizaron un meta- análisis de bases de datos médicas, incluidas MEDLINE (desde 1966 hasta 2008) y EMBASE (desde 1980 hasta 2008) incluyeron en la revisión trece estudios transversales, cuatro estudios de cohortes y dos estudios de casos y controles con 425,140 sujetos. El odds ratio (OR) combinado para el asma entre los sujetos que utilizaron paracetamol fue de 1.63 (IC del 95%, 1.46 a 1.77). El riesgo de asma en niños entre los usuarios de paracetamol en el año anterior al diagnóstico de asma y en el primer año de vida fue elevado (OR: 1,60 [IC del 95%, 1,48 a 1,74] y 1,47 [IC del 95%, 1,36 a 1,56] , respectivamente). Solo un estudio informó la asociación entre la dosis alta de paracetamol y el asma en niños (OR, 3,23; IC del 95%, 2,9 a 3,6). Hubo un aumento en el riesgo de asma y sibilancias con el uso prenatal de paracetamol (OR: 1.28 [IC 95%, 1.16 a 1.41] y 1.50 [IC 95%, 1.10 a 2.05], respectivamente).¹⁶³

Lowe et al. concluyeron que el uso de paracetamol en la vida temprana en 620 niños australianos, seguidos desde el nacimiento hasta los 7 años de edad, con antecedentes familiares de enfermedad alérgica, se asoció débilmente con un mayor riesgo de asma infantil (OR 1.18, IC del 95%: 1.00 a 1.39, por duplicación de días de uso). Además, después de ajustar la frecuencia de las infecciones respiratorias, esta asociación disminuyó aún más (OR = 1,08, IC del 95%: 0,91 a 1,29).¹⁶⁴

Rusconi F. et. al. realizaron un estudio transversal de 16933 niños de 6 y 7 años de edad en Italia informó que la administración de paracetamol en el primer año de vida se asoció con sibilancias tempranas (síntoma dentro de los primeros 2 años de vida) (OR = 2.27, IC 95%: 1.98) a 2.62) y con sibilancias persistentes (síntoma dentro de los primeros 2 años de vida y 12 meses antes del estudio) (OR = 1.77,

IC 95% 1.49 a 2.10), mientras que la asociación con sibilancia tardía (síntoma dentro de los últimos 12 meses antes del estudio) fue débil (OR = 1.12, IC 95% 0.97 a 1.31).¹⁶⁵

Wickens K. et. al. realizaron un estudio de cohorte de nacimientos de Nueva Zelanda incluyó cuestionarios sobre la exposición al paracetamol entre el nacimiento y los 15 meses de edad (n = 505) y los datos de los resultados a los 6 años de edad El OR ajustado para el efecto de la exposición al acetaminofeno en la vida temprana sobre el asma fue de 1.78; sin embargo, el IC del 95% y el valor de P sugirieron que este resultado no fue significativo (IC del 95%: 0,75 a 4,21; p = 0,19).¹⁶⁶

González-Barcala et al. informaron que después de ajustar por sexo, el índice de masa corporal, tener mascotas en la casa, educación materna, asma parental, y fumador parental, el consumo de paracetamol durante el primer año de vida se asoció con asma (OR = 2,04; IC del 95%: 1,79 a 2,31 por sibilancias en algún momento) en más de 20000 niños españoles de 6 y 7 años.¹⁶⁷

Se informaron hallazgos similares en 1037 niños de entre 5 y 9 años de edad en Portugal. Muc M. et. al. reportaron que el uso temprano de paracetamol se asoció con un riesgo de tener al menos un episodio de asma en la vida con un OR = 2.9, IC 95%: 1.8 a 4.5, al menos un episodio de asma en los últimos 12 meses con un OR = 2.4, IC 95% 1.5 a 3.6, y al menos un episodio de sibilancias con un OR = 2.5, IC del 95%: 1.8 a 2.4).¹⁶⁸

Wang JY et. al. realizaron un estudio en 263 620 niños taiwaneses nacidos en 1998 y seguidos hasta los 6 años de edad, se documentó una relación positiva entre la exposición a paracetamol y antibióticos durante el primer año de vida y el desarrollo de enfermedades alérgicas (dermatitis atópica, asma y rinitis alérgica). Las proporciones de riesgo de asma ajustadas fueron 1.66 (IC del 95% 1.58 a 1.74) para los niños que fueron expuestos solo a paracetamol y 1.73 (IC del 95%

1.66 a 1.81) para los que fueron expuestos tanto a paracetamol como a antibióticos.¹⁶⁹

Un estudio realizado en España también informó que el uso de paracetamol en el año anterior al estudio aumentó la probabilidad de sibilancias en algún momento en niños pequeños (OR = 3,32; IC del 95%: 2,51 a 4,41). El riesgo de desarrollo de asma con el uso reciente de paracetamol también se informó en adolescentes de 13 y 14 años de edad (OR = 2,12; IC del 95%: 1,68 a 2,67).¹⁶⁷

Abreo A. et. al. en 2018, realizaron una búsqueda de la base de datos PubMed desde 1990 hasta octubre de 2017 y encontraron la exposición a paracetamol durante el periodo prenatal como un factor de riesgo para asma con un odds ratio de 1.28 (1.13-1.39) y uso de paracetamol en el primer año de vida como factor de riesgo para asma con un odds ratio de 1.47 (1.36-1.56).¹³⁸

j) Prematurez

Actualmente, el 11% de los recién nacidos son prematuros, predominantemente los de edad gestacional posterior (AG) a 32 semanas: el 84% tiene entre 32 y 36 semanas. En este sentido, la prematuridad en sí misma podría ser un factor de riesgo. Solo unos pocos estudios se han realizado en bebés prematuros tardíos o moderados.¹⁷⁰

Zhang y cols. en 2011 realizaron un análisis de corte trasnversal con datos de la Encuesta Nacional de Salud Infantil recopilada en 2011 a 2012 en EE.UU. El estudio incluyó un total de 90,721 niños menores de 17 años, de los cuales el 12% fueron reportados como nacimientos prematuros. La prevalencia de asma diagnosticada fue del 15%, con una proporción de hombres y mujeres de 1.26: 1. Los niños que nacieron prematuros fueron 1.64 veces (intervalo de confianza del 95%: 1.45-1.84) más propensos a desarrollar asma en comparación con aquellos que nacieron a término después de controlar los factores de confusión. De manera similar, los niños con bajo peso al nacer fueron 1.43 veces (95% de intervalo de confianza: 1.25-1.63) más propensos a contraer asma, y el OR aumentó a 1.77

para los que fueron prematuros y con bajo peso al nacer. El sexo del niño, la raza/etnia, la edad, la estructura familiar, los niveles de ingreso familiar y el tabaquismo en el hogar se asociaron significativamente con las probabilidades de asma reportadas.¹⁷¹

Matheson M.C. y cols. en 2017 realizaron un estudio que incluyó todos los registros de nacimiento disponibles para la cohorte del Estudio de Salud Longitudinal de Tasmania de los niños nacidos en 1961. El bajo peso al nacer se definió como menos de 2500 gramos. El nacimiento prematuro se definió como el parto antes de las 37 semanas de gestación. Pequeño para la edad gestacional se definió como un peso al nacer por debajo del percentil 10 para una edad gestacional determinada. La prevalencia de la prematuridad fue del 3,3%. El peso bajo al nacimiento (OR = 1.65, IC 95% 1.12-2.44) y el parto prematuro (OR = 1.81, IC 95% 0.99, 3.31) se asociaron con un mayor riesgo de asma actual entre las edades de 7 a 43 años. No hubo asociación entre pequeño para la edad gestacional y el riesgo actual de asma. Sin embargo, pequeño para la edad gestacional se asoció con asma incidente (OR = 1.32, IC 95% 1.00, 1.74), y hubo una interacción (valor de $p = 0.08$), con el sexo masculino que tienen un mayor riesgo de asma incidente (OR = 1.70, IC 95% 1.16-2.49) que las mujeres (OR = 1.04, IC 95% 0.70-1.54). El parto prematuro y el bajo peso al nacimiento se asociaron con un mayor riesgo de asma actual en la mediana edad. Estos hallazgos son los primeros en demostrar el impacto continuo de estas características en el riesgo de asma en la mediana edad.¹⁷²

k) Lactancia materna

La lactancia materna prolongada y exclusiva protege contra las infecciones virales respiratorias tempranas que causan sibilancias en la infancia. Sin embargo, la protección contra el asma en la edad escolar parece estar limitada al asma no atópica en los países de bajos y medianos ingresos.³

La leche materna es una solución inmunológicamente compleja, que contiene múltiples compuestos que apoyan el crecimiento infantil y facilitan el desarrollo de mecanismos de defensa del huésped.¹⁷³ Además de la inmunidad pasiva (de componentes bioactivos como la IgA e IgG secretora), la leche materna también contiene factores que estimulan activamente el sistema inmunitario infantil. En consecuencia, la leche materna proporciona señales tanto de protección como de estimulación, que pueden conferir efectos contrastantes en el desarrollo de la función inmune y la posterior susceptibilidad a la enfermedad alérgica.¹⁷³ Sin embargo, las interacciones detalladas entre la lactancia materna, la función del sistema inmunitario infantil y la posterior enfermedad alérgica son complejas y no se comprenden completamente.

Las tasas de lactancia materna varían según la duración: del 81,9% de los bebés que comienzan la lactancia al nacer, el 60,6% la continúa hasta los 6 meses y el 34,1% hasta el primer año.¹⁷⁴ La leche materna proporciona inmunidad pasiva temprana a través de la actividad biológica de las inmunoglobulinas; sin embargo, el mecanismo para la protección contra el asma y otros trastornos alérgicos no está claro.¹⁷⁵ Según los lineamientos de la Academia Americana de Pediatría, los proveedores deben recomendar encarecidamente la lactancia materna exclusiva durante al menos 6 meses con alimentación mixta, incluida la leche materna hasta los 12 meses.¹⁷⁶

Muchos estudios han intentado evaluar el papel de la lactancia materna en el desarrollo de la enfermedad alérgica con hallazgos inconsistentes. Si bien la mayoría ha encontrado un efecto protector de la lactancia materna en las enfermedades alérgicas, otros no han encontrado asociación o incluso un mayor riesgo de asma infantil para subconjuntos de individuos.¹⁷⁵ Las diferencias en la calidad metodológica y el diseño pueden explicar algunas de estas discrepancias, pero también es probable que la verdadera asociación dependa de una combinación de factores que se han evaluado de manera inconsistente entre los estudios. Estos incluyen la duración de la lactancia materna, el momento de la

introducción de sólidos, las características y las prácticas culturales de la población de interés y las definiciones exactas, incluidas las edades de los diversos resultados alérgicos. La inconsistencia de los hallazgos de los estudios originales también puede deberse a cambios en el comportamiento de la lactancia a lo largo del tiempo, especialmente entre subgrupos específicos.¹⁷⁵

Un mecanismo que puede explicar una mayor reducción del asma asociada con la lactancia materna en los países de ingresos medios y bajos es la infección respiratoria en la infancia. Las infecciones respiratorias tempranas no solo se asocian con sibilancias transitorias tempranas en niños pequeños, sino que también son uno de los factores de riesgo conocidos más fuertes para el asma en niños mayores.¹⁷⁷ La lactancia materna en la vida temprana es una fuente conocida de protección contra las infecciones en la vida temprana.¹⁷⁸

Burr ML. Et. al. abordaron la asociación entre los fenotipos de la lactancia materna y el asma atópica. Encontró que la lactancia materna reduce el riesgo de asma en niños no atópicos en un estudio con un OR de 0.52 (IC95% 0.27- 0.98)¹⁷⁹ y, a la inversa, reduce el riesgo de asma en niños atópicos como lo describe Sirvers et. al. en un estudio prospectivo en 1105 recién nacidos en Nueva Zelanda, encontrando que cada mes de lactancia materna exclusiva se asoció con reducciones significativas en el asma actual de 2 a 6 años (todos, $p < 0,03$). Cada mes de lactancia materna exclusiva redujo el riesgo de asma actual en un 17% (OR, 0,83; IC del 95%, 0,76-0,92) a los 2 años; en un 12% (OR 0.88, IC95% 0.80-0.96) a los 3 años; un 11% (OR 0,89, IC95% 0,82-0,97) a los 4 años, un 12% (OR 0,88, IC95% 0,80-0,95) a los 5 años y un 9% (OR 0,91 IC95% 0,83-0,99) a los 6 años. El asma actual se redujo en un 6% (OR 0.94, IC95% 0.90-0.97) a los 2 años, un 6% (OR 0.94, IC 95%0.91-0.97) a los 3 años y un 4% (OR 0.96, IC95% 0.93-0.99) a los 4 años por cada mes de lactancia. (todos, $p < .005$).¹⁸⁰

La asociación entre la lactancia materna y las sibilancias, la función pulmonar y la atopia se evaluó por Nagel G. et. al. en la Fase II del Estudio Internacional del

Asma y Alergia en la Infancia (ISAAC) y lo estratificó su análisis dividiéndolo en países occidentales y no occidentales. Se realizaron estudios transversales en 27 centros en 20 países. La información sobre la enfermedad y los factores de exposición fue recogida por los cuestionarios de los padres. Los datos de 54,000 niños escolares seleccionados al azar (de 8 a 12 años de edad, 31,759 con prueba cutánea) y una submuestra estratificada (n = 4,888) se utilizaron para probar la correlación de la lactancia materna con hiperreactividad bronquial y función pulmonar. La lactancia materna se asoció con menos sibilancias tanto en países desarrollados (OR 0,87, intervalo de confianza (IC) del 95% (0,78-0,97) y en países en vías de desarrollo (OR 0,80; IC del 95% 0,68-0,94). Otros análisis revelaron que esto era cierto solo para las sibilancias no atópicas en los países en vías de desarrollo (OR 0,69; IC del 95%: 0,53 a 0,90). La lactancia materna no se asoció con sibilancias atópicas y medidas objetivas de alergia en los países desarrollados o en vías de desarrollo. En contraste, la lactancia materna se asoció con un mayor volumen espiratorio forzado en un segundo solo en los países desarrollados (OR 1.11, IC 95% 1.02-1.20). La lactancia materna está asociada con la protección contra las sibilancias no atópicas, lo que se hace particularmente evidente en los países en vías de desarrollo. En general, la lactancia materna no se relacionó con ninguna medida de alergia. Estos hallazgos pueden explicar algunas de las controversias con respecto a la lactancia materna, ya que la dirección de la asociación con la lactancia materna depende del fenotipo sibilante predominante (por ejemplo, atópico, no atópico).¹⁸¹

Lodge C.J. et. al. realizaron un metaanálisis en octubre 2014 para las categorías de lactancia materna y resultados alérgicos, identificando 89 artículos que cumplieran los criterios de inclusión de las bases de datos PubMed, CINAHL y EMBASE, de los cuales se incluyeron 17 cohortes, 12 estudios transversales y 2 estudios de casos y controles con resultados de asma/ sibilancias. Hubo un efecto protector de la lactancia materna en el asma de 5 a 18 años cuando se combinaron las estimaciones del efecto de 3 estudios de cohorte y 10 estudios transversales con un OR 0.88 (IC 95%; 0.82- 0.95). Encontraron un riesgo

reducido de asma para los niños amamantados en los países desarrollados con OR 0.90 (IC95% 0.83- 0.97) y un efecto benéfico ligeramente mayor en países en vías de desarrollo con un OR 0.78 (IC95% 0.70- 0.88). No se encontró una asociación significativa entre la lactancia materna exclusiva durante más de 3 a 4 meses y el asma entre los 5 y los 18 años, a pesar de un OR 0.89 (IC95% 0.71- 1.11) valor de $p > 0.05$. Encontraron un riesgo reducido de asma con más vs. menos lactancia materna con un OR de 0.90 (IC95% 0.84- 0.97). Así mismo, en cuanto al riesgo de asma con más vs. menos lactancia materna se encontró evidencia de una reducción del riesgo en los países desarrollados con un OR 0.93 (IC95% 0.83- 1.04), y un mayor efecto beneficioso en los países en vías de desarrollo con un OR de 0.86 (IC95% 0.79- 0.94).¹⁷⁵

Dogaru et al. en 2014 realizaron un metaanálisis de las bases de datos de PubMed y Embase, reflejando el estado de la literatura al 31 de julio de 2012, obteniendo 113 artículos. determinaron en niños de 0 a 2 años, la asociación de asma actual con lactancia materna, en cuanto el tiempo de lactancia materna, comparando los tiempos entre sí reportando un OR de 0.65 (IC95% 0.51- 0.82) para pacientes alimentados al seno materno vs no alimentados al seno materno. En la comparación de lactancia mas de 3 meses vs menos de 3 meses reportaron un OR de 0.59 (IC95% 0.50- 0.70). Para mas de 6 meses vs menos de 6 meses reportaron un OR de 0.61 (IC95% 0.50- 0.74). La lactancia materna exclusiva comparada menos de 3 meses vs mas de 3 meses se determino un OR de 0.62 (IC95% 0.51- 0.74) y para mas de 6 meses vs menos de 6 meses reportaron un OR de 0.69 (IC95% 0.58- 0.81)). En niños de 3 a 6 años de edad, se encontró que la duracion de lactancia materna alguna vez vs no alimentados al seno materno se asocia con un OR de 0.79 (IC95% 0.70- 0.88). Para mas de 6 meses vs menos de 6 meses reportaron un OR de 0.45 (IC95% 0.30- 0.69). En la lactancia materna exclusiva por mas de 6 meses vs menos de 6 meses se reportó un OR de 0.71 (IC95% 0.53- 0.94). No encontraron diferentes niveles de protección ofrecidos por la lactancia materna en los países occidentales versus los no occidentales.¹⁸²

Gdalevich et al. en 2001 realizaron búsquedas en la base de datos MEDLINE de 1966-1999 y se revisaron las listas de referencias de artículos relevantes para identificar 12 estudios prospectivos que cumplieran con los criterios de inclusión. Encontraron una reducción en el riesgo de asma en niños amamantados exclusivamente durante 3 meses, especialmente en niños con antecedentes familiares de atopia. El efecto protector de la lactancia materna fue de 0,70 (IC del 95%: 0,60 a 0,81). La estimación del efecto fue mayor en los estudios de niños con antecedentes familiares de atopia (OR = 0.52) que en estudios de una población combinada (OR = 0.73).¹⁸³

Abreo A. et. al. en 2018, realizaron una búsqueda de la base de datos PubMed desde 1990 hasta octubre de 2017 y encontraron la alimentación al seno materno como un factor de protección para asma con un OR de 0.88 (IC 95%0.82-0.95).¹³⁸

I) Cesárea

El microbiota infantil varía predeciblemente según el modo de nacimiento, y estudios recientes sugieren que la transferencia microbiana vaginal puede restaurar parcialmente el microbioma de los bebés nacidos por cesárea.¹⁸⁴

Otro mecanismo potencial del desarrollo de asma debido al nacimiento por cesárea es la alteración del intercambio temprano aire-pulmón mediante la retención de líquido amniótico en los pulmones del lactante. La relevancia clínica de la disbiosis se ilustra mediante la hipótesis de la higiene, que postula que la falta de exposición temprana a la vida en un entorno rico en microbios favorece el desarrollo de asma.¹⁸⁵

Según un reciente metanálisis realizado por Huang L. et al. en 2015, los bebés nacidos por cesárea tuvieron un aumento de aproximadamente el 20% en la aparición de asma. Existe un aumento moderado del riesgo de asma en los niños nacidos por cesárea con un OR de 1.16 (IC 95%, 1.14– 1.19).¹⁸⁶

Sevelsted A. et. al. usaron los estudios prospectivos de Copenhague sobre el asma en la niñez 2000, que son una cohorte de partos de alto riesgo de 411 niños daneses nacidos entre 1997-2010 y madres con antecedentes de asma, excluyendo a los niños nacidos antes de las 36 semanas de gestación para analizar el riesgo de asma según el modo de parto y si el parto por cesárea antes o después de la ruptura de la membrana afecta este riesgo de manera diferente. La proporción ajustada de riesgo para el asma se incrementó por parto por cesárea en relación con el parto vaginal con un OR de 2.18 (IC95% 1.27-3.73). El nacimiento por cesárea realizado antes de la ruptura de las membranas conllevó un riesgo significativamente mayor de asma (índice de incidencia al parto vaginal OR 1.20 [1.16-1.23]) que el parto por cesárea después de la rotura de las membranas (índice de incidencia al parto vaginal 1.12 [1.09-1.16]).¹⁸⁷

Chu S. et. al. realizaron un estudio de casos y controles sobre el asma infantil con 573 casos y 812 controles en Shanghai con el objetivo de analizar si la cesárea sin indicación médica se asociaba con asma. Encontraron que la cesárea sin indicación médica se asoció significativamente con un riesgo elevado de asma (OR= 1.58 [IC del 95% 1.17-2.13]). Sin embargo, este riesgo se atenuó en los niños alimentados con lactancia materna exclusiva en los primeros seis meses después del nacimiento (OR= 1,39 [IC del 95%: 0,92 a 2,10]). En contraste, el riesgo fue más prominente en niños con lactancia materna no exclusiva o alimentación con biberón (OR= 1.91 [IC 95% 1.22-2.99]). La CS sin indicación médica se asoció con un mayor riesgo de asma infantil. La lactancia materna exclusiva en la infancia puede atenuar este riesgo.¹⁸⁸

En un análisis realizada por Abreo A. et. al. en 2018, se encontró que los factores de riesgo para asma con la asociación más fuerte fueron el tabaquismo materno prenatal, la infección infantil por Virus Sincicial Respiratorio, la alimentación, la sensibilización al alérgeno alimentario en la primera infancia, la exposición al humo de tabaco pasivo y la inactividad física en la infancia tardía. Igualmente importantes son los factores con un efecto protector, como la lactancia materna y

los niveles adecuados de vitamina D materna. Asumiendo que cada factor de riesgo juega un papel independiente, aproximadamente el 51% de los casos de asma son atribuibles a dos exposiciones que ocurren durante la infancia (infección del tracto respiratorio inferior por VSR y uso de antibióticos). Abreo A. et. al. en 2018, realizaron una búsqueda de la base de datos PubMed desde 1990 hasta octubre de 2017 y encontraron el nacimiento por cesárea como un factor de riesgo para asma con un Odds Ratio de 1.16 (IC 95% 1.14-1.29).¹³⁸

Boker F. et. al. realizaron un estudio de casos y controles, de 2 a 14 años en Arabia Saudita, investigando la asociación entre los desarrollos del asma infantil y el modo de nacimiento. Dos grupos (509 pacientes pediátricos en total) fueron evaluados entre el 1 de enero de 2017 y el 1 de enero de 2018. Parte de estos pacientes, 257 (50,4%) eran niños asmáticos que acudían a clínicas especializadas y 252 (49,6%) casos controlados seleccionados de una clínica de atención primaria de salud de la misma institución (grupo de control). Revelaron una asociación significativa entre las cesáreas y el asma (OR de 1.483 [IC 95%, 1.013-21.71]; P = 0.042). Sin embargo, la OR ajustada de regresión logística binaria reveló que esta asociación era insignificante (OR 1.417 [IC 95%, 0.885-2.269]; P = 0.804).¹⁸⁹

m) Obesidad

En las últimas décadas los casos de asma y obesidad han aumentado notablemente en diversos países. Esta situación representa un problema de salud pública por la probabilidad de una muerte temprana en un gran número de individuos. La obesidad es el exceso de grasa acumulada que afecta a la salud. La causa fundamental es un desequilibrio entre el ingreso y el gasto de energía. Está estrechamente ligada a un estilo de vida occidental donde hay una disminución de la actividad física y una inadecuada alimentación.¹⁹⁰

El comité de expertos para la evaluación, la prevención y el tratamiento del niño y del adolescente con sobrepeso y obesidad recomienda aplicar el IMC en niños de 2 a 18 años de edad.¹⁹¹ El sobrepeso se define cuando el valor del IMC es \geq al

percentil 85 y la obesidad cuando es \geq al percentil 95 para la edad y el sexo (en base a las tablas percentiladas de los CDC),¹⁹² mientras que la obesidad mórbida se establece cuando el IMC es \geq al percentil 99 o, en adolescentes, cuando hay un IMC \geq 35 kg/m². Este valor de corte se definió con base en la cohorte de Bogalusa, donde se identificaron a los sujetos con muy alto riesgo de tener mayores anormalidades bioquímicas asociadas al desarrollo temprano de la diabetes, de la enfermedad cardiovascular y a la obesidad grave del adulto. En esta última se han observado, de forma más temprana, manifestaciones de deslizamiento de la cabeza femoral (10%), esteatosis hepática (30%), síndrome metabólico (35%), trastornos respiratorios del sueño (70%) y alta frecuencia de resistencia a la insulina (65%).¹⁹⁰

La obesidad en las mujeres pospuberales antecede al asma y se ha demostrado que la relación entre la obesidad y el asma es significativa; sin embargo, en algunos estudios se ha encontrado que esta relación es similar para ambos sexos y en otros, por el contrario, que esta situación sólo se presenta en varones.¹⁹⁰

En varios estudios transversales se ha encontrado un incremento en la prevalencia del asma en pacientes obesos aunque, para detectar mejor los efectos de la obesidad sobre el desarrollo del asma, los estudios prospectivos han sido de mayor valor.¹⁹³ A partir del año 2000, con un mejor diseño de los estudios, se ha demostrado un riesgo mayor en los obesos, que va de 1.1 a 3 veces, para desarrollar asma.¹⁹⁰

La obesidad puede afectar de forma directa el fenotipo del asma por efectos mecánicos, que originan cambios en la vía aérea, por reflujo gastroesofágico, por efecto inflamatorio crónico, por la producción de citocinas proinflamatorias en el tejido adiposo y por acción hormonal con predominio de estrógenos.¹⁹⁴

Biológicamente es posible que ciertos genes que estén relacionados con una enfermedad particular puedan estar relacionados con otras. Se ha determinado que ciertas regiones específicas del genoma humano están relacionadas tanto con el asma como con la obesidad, por ejemplo los loci 5q, 6, 11q13 y 12q. La hipótesis de Godfrey y Barker plantea que hay una programación fetal que puede

originar el subsecuente desarrollo de enfermedades crónicas como obesidad y asma.¹⁹⁰

La evidencia disponible sugiere que las dietas ampliamente recomendadas para prevenir las enfermedades cardiovasculares y el cáncer pueden reducir ligeramente el riesgo de asma. Por lo tanto, la "comida rápida" aumenta el riesgo de padecer asma porque aumenta el riesgo de obesidad y las frutas y verduras frescas parecen proteger contra el asma. La alta adherencia a la dieta mediterránea se asoció con una probabilidad significativamente menor de obesidad, observando una asociación similar en mujeres (OR 0,69; IC del 95%: 0,54 a 0,89) y hombres (0,68; IC: 0,53 a 0,89).¹⁹⁵ De acuerdo con Castro-Rodriguez et al. en 2008 en un estudio de corte transversal de niños de 3 a 5 años de edad, la dieta mediterránea fue un factor protector para las sibilancias actuales (OR 0.54; IC del 95%: 0.33 a 0.88).¹⁹⁶ También se ha establecido un vínculo entre la obesidad y el aumento del riesgo de asma, tanto en niños como en adultos.³

La obesidad infantil es una crisis moderna de salud pública. En los niños, la obesidad se define como un índice de masa corporal (IMC) mayor que el percentil 95 para la edad y el sexo. Además, la obesidad infantil contribuye al desarrollo del asma, la apnea del sueño, la diabetes mellitus y la enfermedad cardiovascular. El mecanismo que vincula la obesidad y el asma es poco conocido, pero probablemente esté relacionado con los efectos proinflamatorios del tejido adiposo. La inflamación silenciosa y dañina que produce la obesidad puede verse incrementada cuando coexiste con el asma. El incremento en la función del tejido adiposo en los sujetos obesos conlleva a un estado proinflamatorio sistémico en el que las concentraciones séricas de citocinas, de fracciones solubles de sus receptores y de quimiocinas se encuentran aumentadas. Muchos de estos mediadores son sintetizados y secretados por células del tejido adiposo y se les ha dado el nombre genérico de adipocinas; se incluyen en este grupo a la IL-6, la IL-10, la eotaxina, el factor de necrosis tumoral (TNF), el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β 1), la proteína C reactiva, la leptina y la adiponectina. El

TNF se encuentra en los adipocitos, se relaciona directamente con la grasa corporal, se eleva en el asma y está relacionado con la producción de citocinas TH2 (IL-4, IL-6) en el epitelio bronquial. Los niveles séricos de IL-6 están elevados en sujetos obesos y se asocian con la gravedad del asma.¹⁹⁰ Uno de los mayores avances es el conocimiento de la vía de señalización de la leptina; hay ciertas mutaciones de inactivación que afectan los genes que codifican esta vía, lo que condiciona un pequeño porcentaje de la presencia de obesidad grave de inicio temprano. La leptina se produce en el tejido adiposo y se une a su receptor en el núcleo arcuato. Su concentración aumenta con el incremento de la masa grasa, en cambio, en los individuos con masa grasa baja (p. ej. síndromes de lipodistrofia o anorexia nerviosa) los niveles de leptina son bajos. El ayuno disminuye la concentración de leptina de manera aguda y su deficiencia provoca una señal que estimula la búsqueda de alimento, las conductas de consumo y el gasto de energía. La restauración de los niveles normales lleva a limitar la ingesta de alimentos y cambia las regiones de activación involucradas en el control del apetito.¹⁹⁷

Muchos trabajos orientados hacia la investigación de la relación entre el asma y la obesidad se han enfocado en el papel de la leptina porque se cree que actúa como lipostato; cuando las cantidades de grasa almacenada en los adipocitos se incrementan se libera al torrente circulatorio. Esto constituye una señal de retroalimentación negativa para el hipotálamo, que responde con la liberación de péptidos anorexigénicos y suprime la producción de péptidos orexigénicos. El gasto energético se incrementa al igual que la tasa del metabolismo basal y la temperatura corporal. Al mismo tiempo se modifica el punto de equilibrio basal para la reducción de la lipogénesis y se incrementa la lipólisis en el tejido adiposo. Otro papel que desempeña la leptina es que posee una considerable homología estructural con las citocinas de cadena larga, como la IL-6, y es capaz de regular la proliferación y la activación de los linfocitos T, promover la angiogénesis y el reclutamiento de monocitos y macrófagos activados. Además, es importante para el desarrollo normal de los pulmones y actúa como un mediador en la diferenciación entre lipofibroblastos y fibroblastos y en la síntesis de surfactante

pulmonar. A diferencia de otras adipocinas, los niveles séricos de adiponectina están reducidos en sujetos obesos y más aún en obesos asmáticos. Se ha demostrado que esta hormona posee propiedades antiinflamatorias, incluso en las vías aéreas. Un incremento sistemático de la eotaxina se ha encontrado en individuos obesos. Parte de esta quimiocina es sintetizada en los adipocitos y sugiere un papel potencial de riesgo de asma en pacientes obesos.¹⁹⁰

Otros impulsores de la obesidad, como la inactividad física y el estado de sobrepeso, también tienen un impacto similar en el desarrollo del asma.¹⁹⁸

La obesidad puede causar síntomas respiratorios como: disnea al ejercicio, aumento del esfuerzo respiratorio y alteraciones en la capacidad pulmonar; estos podrían ser interpretados como síntomas sugestivos de asma (sibilancias) sin ser asma, por lo que es necesario, mediante pruebas de reto pulmonar, confirmar si existen alteraciones de la reactividad bronquial sumadas a los síntomas respiratorios crónicos de tos, sibilancias y opresión torácica.¹⁹⁹

En la obesidad se presenta el endurecimiento de las vías aéreas debido a una combinación de los efectos sobre los pulmones y el trabajo de la pared torácica para respirar. La distendibilidad pulmonar está disminuida y parece ser exponencial con relación al IMC. También puede presentarse un mayor volumen sanguíneo pulmonar que, junto con la alteración del cierre de la vía aérea por los volúmenes disminuidos, ocasione pequeñas áreas de atelectasia o de aumento de la tensión superficial alveolar debido a la reducción de la capacidad residual funcional.²⁰⁰

La gran cantidad de trabajo que cuesta mover un cuerpo obeso, más la disminución de la distendibilidad o compliance de la pared torácica por la infiltración de grasa en los músculos accesorios de la respiración, llevan a una sensación subjetiva de disnea. Esta “batalla para respirar” puede ocasionar debilidad en los músculos respiratorios y disminuir la presión inspiratoria máxima a diferencia de sujetos no obesos. Por estas razones no es difícil entender que, con músculos débiles, pobre compliance o distendibilidad de la pared torácica y una masa corporal grande, la tolerancia al ejercicio sea pobre.²⁰¹

Entre los estudios en favor del desarrollo de hiperreactividad bronquial (HRB) en obesos se encuentra el de Kaplan y Montana, quienes corroboraron HRB al ejercicio en niños obesos vs. niños sanos. De igual forma, Gennuso y cols. describen una mayor frecuencia de HRB en asmáticos obesos vs. asmáticos sin obesidad. En la Encuesta de Salud Respiratoria de la Comunidad Europea se observó un incremento en la HRB en hombres obesos y en un estudio longitudinal (Normative Aging Study) hubo también una asociación entre el IMC y la HRB con una razón de momios (OR) reportada de 7. En un grupo de niños obesos sometidos a una prueba de reto al ejercicio, observamos patrones de HRB similares a los niños asmáticos eutróficos y una caída mayor del FEV1 en niños asmáticos con sobrepeso y obesos vs. los asmáticos no obesos.²⁰²

La reducción en los volúmenes pulmonares con restricción de la pared torácica y el aumento del consumo de oxígeno por la respiración contribuyen a condiciones comórbidas como lo son el reflujo gastroesofágico y la apnea del sueño (SAOS). Los pacientes obesos tienen un riesgo seis veces mayor de manifestar apnea obstructiva del sueño.¹⁹⁴

La obesidad durante la infancia está fuertemente asociada con la incidencia y severidad del asma ¹⁹⁸ y la obesidad materna y el alto aumento de peso gestacional se asocian con un mayor riesgo de asma infantil, especialmente en madres no asmáticas. Una combinación de factores mecánicos y metabólicos causales compartidos, hormonales y vías inflamatorias de bajo grado podrían ayudar a explicar estas asociaciones. Por ejemplo, la respuesta inflamatoria crónica asociada a la obesidad se define por el aumento de los niveles de citoquinas inflamatorias, como TNF, IL-1 e IL-6, producidas por macrófagos y adipocinas, como la leptina, quimerina y adiponectina, producidas por adipocitos que inhiben la proliferación celular y el daño tisular. La leptina es un mediador centinela de la diferenciación de los lipofibroblastos y controla la síntesis de surfactante pulmonar en los pulmones fetales. En ratones, la infusión de leptina mejora la hipersensibilidad de las vías respiratorias, aumenta los niveles de IgE después del desafío alérgico y aumenta los niveles de IL-6 en las vías

respiratorias. Una respuesta inflamatoria materna de bajo grado con niveles elevados de leptina también contribuye al riesgo postnatal de asma.¹²⁰ Sin embargo, el mecanismo exacto que vincula la obesidad y el asma aún está por aclararse.

Beuther y Sutherland realizaron un metaanálisis de tan sólo siete estudios que cumplieron con los criterios de inclusión. Fueron evaluados adultos eutróficos con sobrepeso y obesidad para el desarrollo de asma (n = 333,102). Cuando se comparó el IMC entre estos, el riesgo de asma (OR) fue de 1.5 (IC 95% 1.27-1.80) para los de mayor IMC (IMC > 25) con un efecto dosis respuesta de IMC en la incidencia de asma, tanto en hombres como en mujeres. Con respecto a la incidencia de asma entre eutróficos y con sobrepeso el OR fue de 1.38 (IC 95% 1.17-1.62). En la comparación de obesos vs. eutróficos el OR fue de 1.92 para los obesos.²⁰³

En nuestro país se encontró en trabajadores del Hospital General de México una relación significativa de síntomas de asma en mujeres con un IMC \geq 85% y una cintura mayor de 80 cm.²⁰⁴

Gold y cols. en 9828 niños entre 6 y 14 años de edad con un seguimiento durante cinco años, reportaron un riesgo 2.2 veces mayor para asma, sobre todo en niñas, con exceso de peso.²⁰⁵ En otro estudio, en 3792 niños, se encontró que el sobrepeso y la obesidad incrementaban el riesgo de asma, más en niños que en niñas.²⁰⁶ Mannino y cols. realizaron el seguimiento de 4393 niños sin asma durante 14 años. En sus primeros 2 años de vida mostraron que el grupo con IMC elevados (arriba del percentil 85) tuvo un riesgo 2.4 veces mayor de desarrollar asma que el grupo que tenía IMC más bajos.²⁰⁷ En el metaanálisis de Brenner et. al, donde se analizaron 12 estudios, se observó que en cuatro de ellos hubo un riesgo 4 veces mayor para asma en los escolares con obesidad.²⁰⁸ El efecto del peso al nacimiento y el desarrollo de asma en nueve de los 12 estudios fue 1.2 mayor cuando el peso era > 3,800 gr, aunque otros autores han demostrado que

no sólo el peso alto al nacer (> 3500 gr) es un factor de riesgo, sino también un peso < 2,500 gr.²⁰⁹

Flaherman y Rutherford realizaron un metaanálisis a través de una revisión en Medline de enero de 1996 a octubre de 2004, con lo términos de IMC > percentil 85, Índice ponderal ≥ 27 kg/m², peso al nacimiento $\geq 3,800$ gr, con un total de 12 estudios prospectivos y retrospectivos en niños. Cuatro estudios verificaron que los niños obesos tuvieron un OR 1.5 veces más asma (IC 95% 1.2-1.8). Así mismo, el IMC mayor del percentil 85 fue más alto para los niños con asma. Nueve de 12 estudios tuvieron un OR = 1.2 (IC 95% 1.1-1.3) para asma en niños con peso mayor de 3800 g al nacimiento.²¹⁰

n) Rinitis alérgica

La rinitis alérgica es una enfermedad crónica muy común en los Estados Unidos. La prevalencia de rinitis alérgica varía entre el 5 y el 22%. El asma también es una enfermedad común que afecta al 5– 16% de las personas en todo el mundo. Aunque 19 – 38% de los pacientes con rinitis alérgica tienen asma concomitante, una frecuencia mucho mayor Los pacientes con asma tienen rinitis alérgica concomitante.²¹¹

Togias y cols. revisaron varias bases de datos del Johns Hopkins Asthma and Allergy Center para determinar la prevalencia de los síntomas de rinitis en pacientes con asma. En estos grupos bien caracterizados, entre el 85 y el 95% de los pacientes con asma tenían rinitis alérgica.²¹²

Una encuesta de una práctica general de Londres de 7702 adultos se informó en 1991. Casi 3000 sujetos obtuvieron una encuesta útil y se encontró que la prevalencia mínima de rinitis era del 24%. De esta muestra, 466 sujetos fueron entrevistados en persona y hubo un 95% de acuerdo con un diagnóstico de rinitis por entrevista física en comparación con el cuestionario. Los sujetos con rinitis perenne tenían una proporción de probabilidades (OR) de 3.12 asma y la combinación de rinitis perenne y estacional tenía una OR de 4.48 para el asma.²¹³

El estudio clásico del estudio de Settapanes y cols. que estudió a los estudiantes de la Universidad de Brown también ha arrojado luz sobre la rinitis alérgica como riesgo de asma. En el estudio original de 1963, de 1836 estudiantes, el asma estaba presente en 5.3%; 23 años después, el 6% tenía asma. Entre los estudiantes que tenían rinitis alérgica, el 10.5% desarrolló asma, en comparación con el 3,6% que no tenía rinitis alérgica. Esta diferencia fue estadísticamente significativa, lo que indica que la rinitis alérgica es un factor de riesgo para el desarrollo de asma.²¹⁴

La prevalencia de asma y rinitis alérgica también se evaluó en una cohorte gemela finlandesa evaluada de 1975 a 1990. La rinitis alérgica se diagnosticó generalmente antes del asma y hubo un riesgo triple de desarrollar asma con un diagnóstico de rinitis alérgica.²¹⁵ Otro estudio de Italia informó sobre la historia natural de la alergia respiratoria en 99 pacientes que fueron seguidos durante 10 años. El estudio encontró que de los pacientes que tenían rinitis sola, el 31.8% evolucionó para desarrollar asma concomitante. También encontraron, de manera algo interesante, que el 50% de los pacientes que presentaron solo asma desarrollaron rinitis concomitante, lo que sugiere que la evolución del asma y la rinitis es bidireccional.²¹⁶

Aunque muchos estudios se han centrado en la rinitis alérgica y el riesgo de asma, esto también se ha demostrado con la rinitis no alérgica. Los resultados de la Encuesta de Salud Respiratoria de la Comunidad Europea encontraron que los sujetos con rinitis no alérgica tenían un riesgo de asma independiente con un OR de 11.6.²¹⁷ Otro estudio de Dinamarca demostró que los niños con rinitis no alérgica tienen un riesgo similar de asma que aquellos con rinitis alérgica.²¹⁸ Los desencadenantes no alérgicos (que no inician una respuesta mediada por IgE, como por ejemplo, los irritantes) también pueden aumentar la probabilidad de asma. Un estudio que evaluó los desencadenantes no alérgicos utilizando el cuestionario del índice de irritación encontró que para los sujetos con rinitis tanto

alérgica como no alérgica, tener una alta carga de desencadenantes irritantes incrementó la prevalencia de asma.²¹⁹

Abreo A. et. al. en 2018, realizaron una búsqueda de meta- análisis de la base de datos PubMed desde 1990 hasta octubre de 2017, en niños y adolescentes de 0 a 18 años de edad y encontraron que la rinitis alérgica es un factor de riesgo para asma con un Odds ratio de 1.09 (IC95% 0.9-1.32).¹³⁸

Finalmente, incluso un antecedente familiar de rinitis se ha asociado con un mayor riesgo. El asma y los antecedentes familiares de asma se han asociado con un mayor riesgo de rinitis.²²⁰ En resumen, existen numerosas líneas de estudios epidemiológicos que asocian una mayor prevalencia de rinitis en el asma, ya sea alérgica o no alérgica, y que la presencia de La rinitis aumenta el riesgo de desarrollar asma.

ñ) *Dermatitis atópica*

Los estudios de población muestran que las enfermedades alérgicas alcanzan su punto máximo a diferentes edades en la infancia. El eccema atópico y las alergias a los alimentos tienen la mayor incidencia en los primeros 2 años de vida. La sensibilización a los alérgenos inhalados es rara durante estos primeros años. En la infancia posterior, la prevalencia de eccema atópico, alergias a los alimentos y la sensibilización a los alérgenos alimentarios disminuye, y la prevalencia del asma, la rinitis alérgica y la sensibilización a los alérgenos inhalados aumenta.²²¹ El término marcha atópica se utiliza comúnmente para describir esta progresión típica. desde la eccema atópico en niños pequeños hasta el asma en la edad escolar, no solo en estudios de población sino también en pacientes individuales.^{222, 223}

Los riesgos informados de asma en niños con eccema atópico varían enormemente, de 25% en algunas fuentes a 80% en otras.^{222, 223} La mayoría de las pruebas en que se basa el concepto de la marcha atópica proviene de estudios de población de corte transversal en diferentes edades. Un reciente estudio de cohorte prospectivo basado en la población sugirió una relación más complicada entre la eccema atópico temprana y el asma más adelante en la infancia, con

sibilancias anteriores o coincidentes con la eccema atópico en la mayoría de los niños.²²⁴

Comúnmente se cree que la mayoría de los bebés y niños pequeños con eccema atópico temprano desarrollarán asma en la infancia. Esta creencia se basa principalmente en estudios de población de corte transversal. La evidencia reciente sugiere una relación más compleja entre el eccema temprano y el asma.²²⁵

La sensibilización a los alérgenos inhalados ocurre principalmente después de la infancia y puede causar exacerbación de dermatitis atópica al exponerse.²²⁶ Las comorbilidades más comunes de la dermatitis atópica son la rinitis alérgica y el asma, que se producen de forma simultánea en un cuarto a un tercio de los pacientes.²²¹ Sin embargo, tanto los estudios de gemelos y hermanos como los estudios de asociación genética indican que este mayor riesgo de afecciones atópicas comórbidas es en gran parte atribuible a factores hereditarios compartidos de susceptibilidad en lugar de sensibilización mediada por IgE o factores ambientales compartidos.²²⁷

Illi S. et. al. en 2004, realizaron un estudio prospectivo con el El Estudio de alergias multicéntricas, una cohorte de partos alemana, que dio seguimiento a 1314 niños desde el nacimiento hasta los 7 años. Los exámenes físicos, las entrevistas de los padres sobre los síntomas y diagnósticos atópicos y la determinación de los niveles específicos de IgE los realizaron con regularidad. La prevalencia acumulada de dermatitis atópica en los primeros 2 años de vida fue de 21.5%. De estos niños con dermatitis atópica precoz, el 43,2% estaba en remisión completa a los 3 años, el 38,3% tenía un patrón de enfermedad intermitente y el 18,7% tenía síntomas de dermatitis atópica cada año. El riesgo de asma por eccema atópico se determinó con un OR 1.94 (1.22- 3.06).²²⁴

Arshad et. al. en 2005 observaron a niños al nacer y a la edad de 1, 2, 4 y 10 años en un estudio de cohorte de nacimientos de población completa (1,456 sujetos). La información fue recolectada prospectivamente sobre factores de

riesgo genéticos y ambientales. La prueba cutánea en la piel se realizó a los 4 años de edad. Las sibilancias actuales (en los últimos 12 meses) y el asma se registraron a los 10 años de edad cuando la hiperreactividad bronquial se midió en la prueba de bronquios. El riesgo de asma por eccema atópico en el primer año de vida se determinó con un OR 3.04 (2.05- 4.51).¹⁴⁰

Annelies E. Van der Hulst et. al. en 2007 realizaron una revisión sistemática con estudios prospectivos para evaluar el riesgo de desarrollar asma en niños con eccema atópico durante los primeros 4 años de vida. Se incluyeron trece estudios de cohorte prospectivos, 4 representando estudios de cohorte de nacimiento y 9 representando estudios de cohorte de eccema. El cociente de probabilidades agrupadas para el riesgo de asma después del eccema, en comparación con los niños sin eccema, en los estudios de cohorte de nacimientos fue de 2.14 (IC 95%, 1.67-2.75). La prevalencia de asma a la edad de 6 años en los estudios de cohorte de eccema fue de 35.8% (IC 95%, 32.2% a 39.9%) para pacientes hospitalizados y 29.5% (IC 95%, 28.2% a 32.7%) para un grupo combinado de pacientes hospitalizados y ambulatorios. Concluyeron que aunque existe un mayor riesgo de desarrollar asma después del eccema en la primera infancia, solo 1 de cada 3 niños con eccema desarrolla asma durante la infancia. Esto es más bajo de lo que se suponía anteriormente.²²⁵

o) Tratamiento para asma en el primer año de vida

Linehan y cols. en 2009 relizaron un estudio longitudinal que incluyó 5086 niños nacidos entre 1993 a 1997, encontrando una mayor prevalencia de síntomas de asma a la edad de 6 a 11 años. En este estudio la historia familiar de asma se asoció con la medicación para asma con un OR de 2.2 (IC 95% 1.66- 2.92).⁴¹

Costa Bessa y cols. realizaron un estudio transversal en Brazil en el que se aplicó un cuestionario validado (Estudio Internacional de Sibilancias en Lactantes - Estudio Internacional de Sibilancias en bebés) EISL fase 1 a padres de bebés de entre 12 y 15 meses tratados en 26 de 85 unidades de atención primaria de salud

en el período comprendido entre 2006 y 2007. La variable dependiente, sibilancias, se definió utilizando los siguientes estándares: ocasional (hasta dos episodios de sibilancias) y recurrente (tres o más episodios de sibilancias). Un total de 1,029 (37,7%) bebés tuvieron episodios de sibilancias en los primeros 12 meses de vida; de estos, el 16,2% tenía sibilancias recurrentes. Los factores de riesgo para las sibilancias recurrentes fueron las sibilancias de inicio temprano (OR = 1.83; IC 95%: 1.75-3.75) y los síntomas nocturnos (OR = 2.56; IC 95%: 1.75- 3.75).⁶²

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El asma es la patología pulmonar crónica más común en la infancia. Esta enfermedad cursa con episodios agudos de exacerbación, lo cual se asocia con una importante morbilidad, disminución en la productividad e incremento en la utilización de los servicios de salud.²²⁸

Los estudios epidemiológicos nos permiten determinar la prevalencia de la enfermedad y los cambios que ha sufrido está a lo largo del tiempo para posteriormente correlacionar dichos cambios con otros factores tanto personales como ambientales.

Varios son los estudios en todo el mundo que se han enfocado en determinar los factores de riesgo para el desarrollo de asma, teniendo entre los principales factores asociados, la presencia de rinitis alérgica,^{138, 213, 217} la contaminación del aire^{77, 83, 85, 88, 94} y uso de paracetamol^{161,163,167} y antibióticos^{138, 148, 165} a edades tempranas, sin embargo, los factores de riesgo que se han asociado a asma no están del todo claros en México, y no hay datos actualizados de los factores de riesgo para asma en Ciudad Juárez, Chihuahua, Córdoba y Xalapa en la población infantil.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a asma en escolares de cuatro ciudades de la República Mexicana (Ciudad Juárez, Chihuahua, Córdoba, Xalapa) de acuerdo al estudio Global Asthma Network 2017?

JUSTIFICACIÓN

Se estima que la prevalencia de asma está incrementando rápidamente sobre todo en países en vías de desarrollo, por lo que el monitoreo de la misma es importante para dar seguimiento al comportamiento de la enfermedad, identificar factores asociados y modificar medidas terapéuticas, ya que ésta enfermedad impacta en la calidad de vida de los niños, además de generar costos elevados en la atención médica y elevados índices de morbimortalidad.^{3, 228}

Éste estudio nos permitirá obtener estadísticas actualizadas en México y conocer los factores de riesgo asociados a asma en los cuatro centros estudiados de la República Mexicana, lo que permitirá dar la base para desarrollar a futuro intervenciones de prevención con el fin de disminuir este problema. Así mismo, el conocimiento precoz de estos factores puede permitir la identificación de probables niños asmáticos y puede mejorar tanto las estrategias de prevención como el tratamiento de estos pacientes.

OBJETIVOS

Objetivo general

Identificar los factores de riesgo asociados a asma en escolares de cuatro Ciudades de la República Mexicana (Ciudad Juárez, Chihuahua, Córdoba, Xalapa) de acuerdo al estudio Global Asthma Network 2017.

Objetivos específicos

-Describir las características sociodemográficas de la los escolares en estudio, correspondientes a los estados de Ciudad Juárez, Chihuahua, Córdoba, Xalapa de acuerdo al estudio GAN.

-Conocer los factores de riesgo para asma en escolares de 6 y 7 años en cuatro Ciudades de la República Mexicana (Ciudad Juárez, Chihuahua, Córdoba, Xalapa) de acuerdo al estudio Global Asthma Network 2017

MÉTODOS

Se trata de un estudio transversal comparativo realizado en escolares de 6-7 años de edad, de los centros GAN No. 515019, 515014, 515022, 515021 correspondientes a Ciudad Juárez, Chihuahua, Córdoba y Xalapa, respectivamente.

Se llevó a cabo mediante la aplicación de cuestionarios validados y estandarizados previamente por el estudio ISAAC, los cuales fueron contestados por los padres o responsables legales de los menores con previa firma del consentimiento informado.

Éste proyecto es parte del protocolo “Red Global de Asma Fase I Encuesta Global: Prevalencia, gravedad, manejo y factores de riesgo” programa que se fundó con la finalidad de continuar el trabajo de ISAAC en el campo del asma; siguiendo la metodología del protocolo oficial de GAN.²²⁹

La unidad de muestreo fue la escuela (pública y privada), incluyendo a toda la población de niños de edades entre 6 y 7 años.

Las escuelas fueron seleccionadas de manera aleatoria dentro de un área geográfica específica, con base al ordenamiento alfabético de las mismas en el padrón escolar.

En el caso de que una escuela seleccionada se negara a participar, la escuela fue sustituida por la siguiente elegida al azar. Fue necesario un mínimo de 10 escuelas para obtener una muestra representativa, con un tamaño de muestra por centro de estudio de 3,000 niños por grupo de edad.

La finalidad de contar con el tamaño de muestra anteriormente referido, fue dar al estudio un poder estadístico suficiente para detectar diferencias epidemiológicas significativas en la prevalencia y gravedad de síntomas de asma, con una potencia de 99% a nivel de 1% de significancia²² y corresponden con las recomendaciones realizadas por el estudio ISAAC para todos los centros.

Se involucró a los padres y/o tutores de cada escolar, solicitándoles que completaran los cuestionarios proporcionados por la coordinación global de GAN.²²² El instrumento se incluye en el **anexo II** y el consentimiento informado para participar en el estudio se muestra en el **anexo III**.

Estos cuestionarios incluyeron preguntas sobre aspectos demográficos (edad, fecha de nacimiento, escolaridad, sexo), preguntas específicas para establecer el diagnóstico de asma (sibilancias alguna vez en la vida y en los últimos 12 meses, diagnóstico de asma por facultativo) y preguntas dirigidas a factores de riesgo como presencia de síntomas de rinitis y dermatitis atópica, uso de paracetamol y antibióticos, consumo de alimentos básicos, lactancia materna, nivel de educación de la madre, diagnóstico de neumonía y exposición a humo de cigarro.

El plazo de tiempo para contestar el cuestionario fue de 3 a 5 días. Una vez entregados los cuestionarios se realizó la captura e introducción de datos a la base electrónica de GAN por personal médico perteneciente al centro de estudio, en las instalaciones del mismo. Se seleccionaron al azar 10% de los cuestionarios para ser capturados en dos ocasiones, se verificó que el margen de errores de captura fuera menor al 1%.

Con la finalidad de limitar la posibilidad de errores en la captura de datos, los datos electrónicos fueron verificados con los datos de los cuestionarios foliados originales en el caso de encontrar alguna inconsistencia.

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

➤ ***Criterios de inclusión***

- Escolares de 6-7 años de edad
- Que acudan a la escuela primaria (pública o privada) en los siguientes centros: Ciudad Juárez, Chihuahua, Córdoba y Xalapa
- Escuelas que acepten participar
- Firma de consentimiento informado por los padres

➤ ***Criterios de exclusión***

- Escolares que no entreguen cuestionario.

➤ ***Criterios de eliminación***

- Cuestionarios incompletos >10%.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El plan de análisis estadístico se llevó a cabo de la siguiente manera:

Se obtuvieron medidas de tendencia central como frecuencia, porcentaje e intervalo de confianza 95% (IC95%) para determinar la prevalencia acumulada de asma, prevalencia actual de asma y diagnóstico médico de asma.

Para el análisis bivariado de la comparación entre los diferentes estados utilizamos el test de Chi-cuadrada.

Para el análisis multivariado de los factores de riesgo se uso regresión logística

Se utilizó el programa *Microsoft Excel 2016 v16.0.6568.2036 (Microsoft Corporation)* para la recolección y el ordenamiento de los datos. Se utilizó el programa *IBM SPSS Statistics v12. 0 (SPSS Inc. IBM Company)* para el análisis estadístico.

Los factores de riesgo a evaluar en este estudio fueron síntomas de rinitis alérgica, síntomas de dermatitis atópica, antecedentes familiares de síntomas alérgicos, síntomas de asma con el ejercicio, uso de paracetamol en el periodo prenatal y el primer año de vida, antibióticos en el primer año de vida, prematurez, alimentación al seno materno y duración de la misma, infecciones de vías respiratorias, contaminación ambiental; convivencia con perro y gato en el primer año de vida y los últimos 12 meses de vida; convivencia con animales de granja en el periodo prenatal y el primer año de vida, exposición prenatal y actual al humo de tabaco.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Tabla No. 2. Preguntas utilizadas para valorar presencia de síntomas de asma y factores asociados

Variables dependientes a estudiar:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
WHEZEV	Presencia de síntomas de asma alguna vez en la vida.	Pregunta 1 del cuestionario GAN ¿Alguna vez ha tenido silbidos en el pecho?	Cualitativa nominal dicotómica	Obtenida como: 1 = Si , 2 = No
WHEZ12	Presencia de síntomas de asma en los últimos 12 meses de vida	Pregunta 3 del cuestionario GAN ¿Ha tenido silbidos en el pecho en los últimos 12 meses?	Cualitativa nominal dicotómica	Obtenida como: 1 = Si , 2 = No
ASTHMAEV	Antecedente de diagnóstico de asma en algún momento de la vida	Pregunta 7 del cuestionario GAN ¿Le han dicho alguna vez que su hijo tiene asma?	Cualitativa nominal dicotómica	Obtenida como: 1 = Si , 2 = No
ASTHDOC	Diagnóstico médico de asma	Pregunta 8 del cuestionario GAN ¿El asma fue confirmado por un médico?	Cualitativa nominal dicotómica	Obtenida como: 1 = Si , 2 = No
ASTHPLAN	Plan escrito para el tratamiento de asma	Pregunta 9 del cuestionario GAN ¿Tiene un plan escrito para el tratamiento de asma y cuidado en caso de síntomas?	Cualitativa nominal dicotómica	Obtenida como: 1 = Si , 2 = No

Variables Independientes a estudiar:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
EDAD	Periodo de tiempo transcurrido desde el nacimiento	Años	Cuantitativa, continua	Años referidos en la encuesta o calculados por la fecha de nacimiento
SEXO	Condición orgánica que divide a los individuos en masculino y femenino	Género	Cualitativa, dicotómica	1= Hombre 2= Mujer
PNOSEEV	Presencia de síntomas de rinitis alérgica alguna vez en la vida	Pregunta 18 del cuestionario GAN ¿Alguna vez ha tenido un problema con el estornudo o la secreción nasal o la nariz tapada cuando NO tiene resfriado o gripe?	Cualitativa nominal dicotómica	Obtenida como: 1 = Si , 2 = No
PNOSE12	Presencia de síntomas de rinitis alérgica en los últimos 12 meses de vida	Pregunta 20 del cuestionario GAN. En los últimos 12 meses, ¿ha tenido un problema con el estornudo o la secreción nasal o la nariz tapada cuando NO	Cualitativa nominal dicotómica	Obtenida como: 1 = Si , 2 = No

		tuvo un resfriado o gripe?		
HFEVEREV	Antecedente de diagnóstico de rinitis alérgica en algún momento de la vida	Pregunta 24 del cuestionario GAN ¿Ha tenido este niño alguna vez rinitis alérgica?	Cualitativa nominal dicotómica	Obtenida como: 1 = Si , 2 = No
HFEVDOC	Diagnóstico médico de rinitis alérgica	Pregunta 25 del cuestionario GAN ¿La rinitis alérgica de este niño fue confirmada por un médico?	Cualitativa nominal dicotómica	Obtenida como: 1 = Si , 2 = No
RASH12	Presencia de síntomas de dermatitis atópica en los últimos 12 meses	Pregunta 27 del cuestionario GAN. En los últimos 12 meses ¿Su hijo ha tenido erupción en la piel con comezón?	Cualitativa nominal dicotómica	Obtenida como: 1 = Si , 2 = No
RASHEV	Presencia de síntomas de dermatitis atópica alguna vez en la vida	Pregunta 26 del cuestionario GAN ¿Su hijo ha tenido erupción en la piel con comezón que aparece y desaparece y dura por lo menos 6 meses?	Cualitativa nominal dicotómica	Obtenida como: 1 = Si , 2 = No
MPARAPRG	Uso de paracetamol durante el embarazo	Pregunta 34 del	Cualitativa Ordinal	1 = Nunca 2 = Al

		cuestionario GAN. ¿Qué tan frecuente, la madre del niño tomó paracetamol durante el embarazo?		menos una vez en el embarazo 3 = Al menos una vez al mes 4 = Más frecuente 5 = No sé 9 = Cualquier otra respuesta
--	--	---	--	---

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
CHPREM	Prematurez	Pregunta 38 del cuestionario GAN ¿Su hijo fue prematuro? (nació 3 semanas o más antes de la fecha esperada)	Cualitativa nominal dicotómica	Obtenida como: 1 = Si , 2 = No
BRSTFED	Lactancia materna	Pregunta 40 del cuestionario GAN ¿Su hijo tomó leche materna en algún momento?	Cualitativa nominal dicotómica	Obtenida como: 1 = Si , 2 = No
NBRSTFED	Tiempo de lactancia materna	Pregunta 40 a del cuestionario GAN ¿Por cuánto tiempo tomó leche materna su hijo?	Cualitativa ordinal	Obtenida como: 1= menos de 6 meses 2= De 6 a 12 meses 3= Más de 12 meses 9= cualquier otra respuesta
NBRSTEXC	Lactancia materna exclusiva	Pregunta 40b del cuestionario GAN ¿Cuánto tiempo tomó	Cualitativa ordinal	Obtenida como: 1= menos de 2 meses 2= De 2 a 4

		leche materna su hijo, sin agregarle otros alimentos o líquidos a la dieta?		meses 3= De 5 a 6 meses 4= Más de 6 meses 9= Cualquier otra respuesta
PARAYNG	Uso de paracetamol en el primer año de vida	Pregunta 42 del cuestionario GAN. En los primeros 12 meses de la vida de este niño, ¿solía dar paracetamol para la fiebre?	Cualitativa nominal dicotómica	Obtenida como: 1 = Si , 2 = No
PARANOW	Uso de paracetamol en los últimos 12 meses de vida	Pregunta 68 del cuestionario GAN. En los últimos 12 meses, ¿Qué tan frecuente le ha dado paracetamol a su hijo para quitarle la fiebre?	Cualitativa ordinal	Obtenida como: 1 = Nunca 2 = Al menos una vez al año 3 = Al menos una vez al mes
ANTIBIOT	Uso de antibióticos en el primer año de vida	Pregunta 44 del cuestionario GAN. En los primeros 12 meses de vida, ¿recibió algún antibiótico?	Cualitativa nominal dicotómica	Obtenida como: 1 = Si , 2 = No
EXERCISE	Presencia de síntomas de asma asociados al ejercicio	Pregunta 53 del cuestionario GAN ¿Cuántas veces a la semana realiza su hijo actividad física intensa, que sea suficiente para agitar su respiración?	Cualitativa ordinal	Obtenida como: 1 = Ocasionalmente o nunca 2 = 1 a 2 veces por semana 3 = 3 o más veces por semana
PNEUMON	Síntomas de	Pregunta 56 del	Cualitativa	Obtenida como:

	neumonía o bronconeumonía alguna vez en la vida	cuestionario GAN ¿Alguna vez le han diagnosticado neumonía o bronconeumonía a este niño?	nominal dicotómica	1 = Si , 2 = No
WHEEZYNG	Presencia de síntomas de asma en los primeros 12 meses de vida	Pregunta 49 del cuestionario GAN ¿Sufrió silbidos en el pecho durante su primer año de vida?	Cualitativa nominal dicotómica	Obtenida como: 1 = Si, 2 = No

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
NCHSTYNG	Infecciones respiratorias en los primeros 12 meses de vida	Pregunta 43 del cuestionario GAN ¿Cuántas infecciones respiratorias tuvo en su primer año de vida?	Cualitativa ordinal	Obtenida como: 1= Ninguna; 2= 1; 3= 2-5; 4= 6 o más
MEDYNG	Tratamiento de asma durante el primer año de vida	Pregunta 50 del cuestionario GAN ¿Fue tratado con medicamentos orales o inhalados para ayudarlo a respirar durante su primer año de vida? (cuando él/ ella no tenía un resfriado)	Cualitativa nominal dicotómica	Obtenida como: 1 = Si , 2 = No

CATYNG	Convivencia con gato en los primeros 12 meses de vida	Pregunta 46 del cuestionario GAN ¿Tuvo un gato en su hogar durante el primer año de vida de su hijo?	Cualitativa nominal dicotómica	Obtenida como: 1 = Si , 2 = No
CATNOW	Convivencia con gato en los últimos 12 meses de vida	Pregunta 66 del cuestionario GAN. En los últimos 12 meses, ¿ha tenido un gato en su casa?	Cualitativa nominal dicotómica	Obtenida como: 1 = Si , 2 = No
DOGYNG	Convivencia con perro en los primeros 12 meses de vida	Pregunta 47 del cuestionario GAN ¿Tuvo un perro en su hogar durante el primer año de vida de su hijo?	Cualitativa nominal dicotómica	Obtenida como: 1 = Si , 2 = No
DOGNOW	Convivencia con perro en los últimos 12 meses de vida	Pregunta 67 del cuestionario GAN. En los últimos 12 meses, ¿ha tenido un perro en su casa?	Cualitativa nominal dicotómica	Obtenida como: 1 = Si , 2 = No
ANIMOTH	Convivencia con animales de granja (borregos, caballos, cerdos, vacas, cabras) durante el embarazo	Pregunta 35 del cuestionario GAN ¿Tuvo la madre del niño contacto con animales de granja (borregos, caballos, cerdos, vacas,	Cualitativa nominal dicotómica	Obtenida como: 1 = Si , 2 = No

		cabras) al menos una vez por semana durante el embarazo de su hijo?		
ANIYNG	Contacto con animales de granja (vacas, cerdos, cabras y borregos) en el primer año de vida	Pregunta 48 del cuestionario GAN. En el primer año de vida de su hijo, tuvo contacto regular con animales de granja (por lo menos 1 vez a la semana con vacas, cerdos, cabras y borregos)	Cualitativa nominal dicotómica	Obtenida como: 1 = Si , 2 = No
CHHMCHNG	Quitar mascotas, dejar o reducir el tabaquismo, cambiar almohadas, cambiar cobijas/colchas, cambiar recubrimientos del piso (quitar tapetes, alfombras) u otro cambio	Pregunta 63 del cuestionario GAN ¿Usted realizó algún cambio en su casa para intentar prevenir tos, dificultad para respirar, silbidos de pecho?	Cualitativa nominal dicotómica	Obtenida como: 1 = Si , 2 = No
TRUCFREQ	Contaminación ambiental	Pregunta 64 del cuestionario GAN. En la calle donde vives ¿Qué tan frecuente pasan	Cualitativa ordinal	Obtenida como: 1 = Nunca 2 = Rara vez 3 = Frecuentemente en el día 4 = La mayor parte del día

		camiones entre semana?		
MSMOKPRG	Exposición fetal al humo de tabaco	Pregunta 36 del cuestionario GAN. ¿La madre del niño fumó durante el embarazo de su hijo?	Cualitativa nominal dicotómica	Obtenida como: 1 = Si , 2 = No
MOMFUMY	Exposición al humo de tabaco en el primer año de vida	Pregunta 45.1 del cuestionario GAN. En los primeros 12 meses de vida ¿Tuvo contacto su hijo con fumadores?	Cualitativa nominal dicotómica	Obtenida como: 1 = Si , 2 = No
MSNOW	Exposición actual al humo de tabaco	Pregunta 64.3 del cuestionario GAN. Actualmente ¿Su hijo tiene contacto con fumadores dentro de la casa?	Cualitativa nominal dicotómica	Obtenida como: 1 = Si , 2 = No
FAMALER	Familiares directos con síntomas alérgicos	Pregunta 64.1 ¿Alguno de los padres o hermanos, tienen alguna enfermedad como bronquitis, asma, tos con sibilancias en el pecho, estornudos muy frecuentes,	Cualitativa nominal dicotómica	Obtenida como: 1 = Si , 2 = No

		comezón en la nariz, moco acuoso, nariz tapada, enrojecimiento ocular, lagrimeo, comezón en ojos o ronchas con comezón?		
PAPAALER MAMAALER HERALER	Familiares directos con síntomas alérgicos	Pregunta 64.2 del cuestionario GAN ¿Cuál miembro de la familia tiene alguno o varios de los problemas alérgicos?	Cualitativa nominal politómica	Obtenida como: 1 = Papá 2 = Mamá 3 = Hermano (a) 4 = Cualquier otra respuesta

RESULTADOS DEL ESTUDIO

De acuerdo al estudio GAN fase I realizado en escolares de 6 a 7 años de edad en 4 centros de la República Mexicana en el periodo comprendido del 2015 a 2017, se realizó una regresión logística ajustada por factor de riesgo y considerando una muestra total de 10 817 escolares, correspondiente a la sumatoria de la muestra por estado: 2138 pertenecientes a Ciudad Juárez, 2200 registrados en Chihuahua, 2759 escolares en Córdoba y 3720 escolares de Xalapa. Con base en lo anterior, estos son los resultados encontrados:

De acuerdo con la prevalencia acumulada de sibilancias alguna vez en la vida (WHEZEV), los factores asociados a asma que se encontraron en 4 centros de la República Mexicana fueron los siguientes (**Anexo I, tabla No. 3**):

La presencia de rinitis alérgica alguna vez, reportado en los cuestionarios, se encontró asociado positivamente con el riesgo de presentar sibilancias alguna vez,

con un OR de 2.8720 (IC95% 2.6512- 3.1112). Por otra parte, el antecedente de erupción en la piel alguna vez en la vida presentó un OR de 1.5434 (IC95% 1.3662- 1.7437), es decir, que el riesgo de presentar sibilancias alguna vez en la vida es 1.5 veces en escolares que hayan presentado erupción en la piel o diagnóstico de dermatitis atópica.

Los escolares con exposición prenatal al paracetamol durante el embarazo al menos una vez al mes, tienen mayor riesgo de presentar sibilancias alguna vez en la vida en comparación con los escolares sin esta exposición durante el periodo prenatal, con un OR de 1.1320 (IC95% 1.0779- 1.1889).

Por otra parte, la lactancia materna por menos de 6 meses se encontró como un factor de riesgo para sibilancias alguna vez con un OR de 1.1526 (IC95% 1.0931- 1.2153). Así mismo, se documentó que el antecedente de lactancia materna exclusiva por al menos 6 meses disminuye la probabilidad de presentar sibilancias alguna vez en la vida con un OR de 0.9103 (IC95% 0.8728- 0.9493).

El antecedente de infecciones de vías respiratorias en el primer año de vida y neumonía o bronconeumonía alguna vez presentó un OR de 1.5920 (IC95% 1.5144- 1.6736) y OR de 3.4349 (IC95% 2.9096- 4.0552), respectivamente, es decir, que el riesgo de presentar sibilancias alguna vez en la vida es 2 veces más en los escolares que presentaron de 2 a 5 infecciones de vías respiratorias en el primer año de vida, así como neumonía o bronconeumonía alguna vez en la vida, en comparación con los escolares sin historia de éstas patologías.

En cuanto a la exposición al humo de tabaco durante el primer año de vida, se encontró que los escolares que tuvieron exposición al humo de tabaco durante el primer año de vida tienen mayor riesgo de presentar sibilancias alguna vez en comparación con aquellos escolares que no sufrieron dicha exposición, con un OR de 1.3896 (IC95% 1.2712- 1.5189).

De acuerdo a los resultados obtenidos, el antecedente de haber recibido tratamiento para sibilancias en el primer año de vida condiciona dos veces el riesgo de presentar sibilancias probablemente asociadas a asma en escolares con un OR de 3.3770 (IC95% 2.9743- 3.8344).

Los cambios que se realizaron en el hogar para prevenir síntomas respiratorios con un OR de 2.7955 (IC95% 2.5421- 3.0741), los cuales involucran medidas como eliminar mascotas, dejar o reducir el tabaquismo, cambiar almohadas, cobijas o colchas, cambiar recubrimiento del piso como quitar tapetes o alfombras o algún otro cambio, se asociaron con un riesgo 2 veces mayor de sibilancias alguna vez en la vida en escolares que viven en un hogar donde no se realizaron cambios para prevenir síntomas respiratorios.

En cuanto a la presencia de familiares directos con asma, se encontró un OR de 1.8349 (IC95% 1.6670- 2.0198), es decir, que los escolares que tienen familiares directos (padre, madre o hermanos) con diagnóstico de asma tienen riesgo de 2 veces de presentar sibilancias alguna vez en la vida en comparación con los escolares cuyos familiares no padecen ésta patología. Por otro lado, se encontró que el tener hermanos alérgicos disminuye la probabilidad de presentar sibilancias alguna vez en la vida con un OR de 0.7204 (IC95% 0.6351- 0.8171).

De acuerdo con la prevalencia actual de sibilancias en los últimos 12 meses de vida (WHEZ12), los factores asociados a asma que se encontraron en 4 centros de la República Mexicana fueron los siguientes (**Anexo I, tabla No.4**):

La presencia de síntomas de rinitis alérgica alguna vez y en los últimos 12 meses son considerados factores de riesgo para la presencia de sibilancias en los últimos 12 meses, con OR de 1.647 (IC95% 1.399- 1.939) y 2.729 (IC95% 2.319- 3.212), Irrespectivamente, lo cual refiere que los escolares con síntomas o diagnóstico de rinitis alérgica tienen un riesgo de 2 a 3 veces de presentar sibilancias en el último año en comparación con los escolares sin esta patología.

De igual forma, antecedente de erupción en la piel en el último año de vida fue un factor de riesgo para el desarrollo de sibilancias en los últimos 12 meses, con un OR de 1.605 (IC95% 1.398- 1.842).

En los escolares que presentaron sibilancias en el primer año de vida (probablemente asociadas a infecciones de vías respiratorias), tienen 2 veces el riesgo de presentar sibilancias en el último año con un OR de 2.633 (IC95% 2.382- 2.910).

En cuanto a los factores de riesgo ambientales, el no haber realizado cambios en el hogar para prevenir síntomas respiratorios y el paso de camiones en la calle donde habita, se asociaron positivamente con el riesgo de presentar sibilancias en los últimos 12 meses con un OR de 2.678 (IC95% 2.423- 2.959), y de 1.092 (IC95% 1.045- 1.141), respectivamente.

La presencia de familiares directos con asma, con un OR reportado de 1.565 (IC95% 1.420- 1.725) se asoció con mayor riesgo de presentar sibilancias en los últimos 12 meses de vida en comparación con los escolares que no tienen familiares directos con diagnóstico o síntomas de asma.

Los escolares que tuvieron exposición a paracetamol en el último año de vida presentaron un mayor riesgo de sibilancias en los últimos 12 meses en comparación con los escolares que no recibieron este medicamento durante el primer año de vida con un OR de 1.655 (IC95% 1.525- 1.797).

En cuanto al número de veces a la semana que se realiza actividad física suficiente para agitar la respiración se reportó un OR de 0.753 (IC95% 0.708- 0.801), donde se observa que en los escolares que realizan actividad física que agita la respiración igual o mayor de 3 veces a la semana se disminuye la

probabilidad de sibilancias en los últimos 12 meses de vida en comparación con los escolares que realizan actividad física menos veces a la semana.

De acuerdo a asma diagnosticada por un médico (ASTHDOC), los factores asociados a asma que se encontraron en 4 centros de la República Mexicana fueron los siguientes (**Anexo I, tabla No. 5**):

En cuanto a la presencia de rinitis alérgica alguna vez y en el último año de vida, se encontró un OR de 2.090 (IC95% 1.670- 2.614) y 2.467 (IC95% 1.946- 3.127) respectivamente, concluyendo que la probabilidad de que los escolares con síntomas o diagnóstico de rinitis alérgica también sean diagnosticados con asma por un médico es de 1 a 2 veces mayor en comparación con escolares que no padecen esta patología.

El antecedente de prematurez reportado en los cuestionarios, con un OR de 1.395 (IC95% 1.162- 1.675) se relacionó con un mayor riesgo de presentar asma diagnosticada por un médico en los escolares que nacieron antes de las 37 semanas de gestación en comparación con los escolares que nacieron de término.

Los escolares con exposición al humo de tabaco durante el primer año de vida, nuevamente reportaron tener 2 veces el riesgo de presentar asma diagnosticada por un médico en comparación con los escolares que no fueron expuestos al humo de tabaco durante ese periodo, con un OR 1.640 (IC95% 1.401- 1.921).

La presencia de sibilancias durante el primer año de vida y el antecedente de haber recibido tratamiento para sibilancias durante el primer año de vida son factores de riesgo para presentar asma diagnosticado por un médico con un OR de 2.008 (IC95% 1.660- 2.428) y 1.452 (IC95% 1.185- 1.779), respectivamente.

De igual manera, los escolares con antecedente de neumonía o bronconeumonía alguna vez en la vida reportaron un OR de 1.557 (IC95% 1.271- 1.908), lo cual se

asocia con 2 veces el riesgo de presentar asma diagnosticada por un médico en comparación con los escolares sin antecedente de esas patologías.

En cuanto a los cambios en el hogar para prevenir síntomas respiratorios se encontró un OR reportado de 5.150 (IC95% 4.433- 5.983), lo cual refiere que el riesgo de asma diagnosticada por un médico es 4 veces mayor en escolares que viven en un hogar donde no se realizaron cambios para prevenir síntomas respiratorios, a diferencia de los escolares que viven en un hogar en el cual si se realizaron dichos cambios.

En cuanto a los antecedentes heredofamiliares, la presencia de familiares directos con síntomas o diagnóstico de asma en escolares, se asoció con un mayor riesgo de presentar asma diagnosticada por un médico con un OR de 1.484 (IC95% 1.280- 1.721).

Finalmente, los escolares que sufrieron exposición prenatal a paracetamol tienen menos probabilidad de presentar asma diagnóstica por un médico en comparación con escolares no expuestos a este medicamento durante el periodo prenatal, con un OR de 0.839 (0.766- 0.920) de acuerdo a los resultados.

DISCUSIÓN

El asma es una enfermedad que no discrimina, afecta a todos los países, a todas las edades y en los últimos años ha mostrado un incremento considerable en su prevalencia. Comparado con 50 años atrás, donde el asma afectaba solo a un 2-4% de la población, en años recientes se reportan prevalencias que van del 15 al 20% de la población, representando una carga importante para los sistemas de salud y la sociedad en general, secundario a la pérdida de productividad y a la repercusión en la calidad de vida.^{2, 21}

La evidencia indica que los factores ambientales que actúan temprano en la vida e interactúan con genes específicos son eventos clave para el desarrollo de la forma crónica y persistente de la enfermedad.²³⁰

Aunque los aspectos genéticos de la enfermedad se han investigado ampliamente y se han identificado muchos genes candidatos, los factores epigenéticos y ambientales parecen jugar un papel importante en la expresión fenotípica.^{231, 232}

Para éste estudio se utilizó la metodología GAN con el fin de investigar no solo la prevalencia de asma, si no los factores asociados a la prevalencia de síntomas de asma en la población pediátrica en cuatro centros de la República Mexicana.

Rinitis alérgica como factor de riesgo para asma.

En el presente estudio se encontró que escolares con antecedente de diagnóstico de rinitis alérgica presentan de 2 a 3 veces el riesgo de presentar sibilancias alguna vez en la vida, así como padecer asma diagnosticado por un médico, lo que concuerda con lo reportado por Togias et. al.,²¹² el cual menciona que el 95% de los niños y adolescentes con asma tenían rinitis alérgica. De igual forma, Sibbald B. et. al.,²¹³ publicó que los adultos que padecían rinitis alérgica, presentaban de 3 a 4 veces el riesgo de padecer asma y Abreo et. al.¹³⁸ en el año 2018, reportaron que niños y adolescentes con rinitis alérgica tiene mayor riesgo para el desarrollo de asma. Ambas enfermedades son mediadas por una respuesta de tipo Th2, con la consecuente inflamación alérgica tanto a nivel nasal como a nivel bronquial, por lo que se ha planteado una relación bidireccional entre

ambas patologías por la “teoría de la vía aérea unida”, lo cuál explica su relación con el desarrollo de asma.

Dermatitis atópica como factor de riesgo para asma.

El diagnóstico de dermatitis atópica y síntomas de dermatitis atópica en el último año se relacionaron con un riesgo de 2 veces de sibilancias alguna vez en la vida. Estos datos coinciden con lo reportado por Van der Hulst et. al.²²⁵ en una revisión sistemática de estudios prospectivos encontrando que la presencia de dermatitis atópica durante los primeros 4 años de vida aumenta 2 veces el riesgo de presentar asma a la edad de 6 años. En un estudio prospectivo realizado por Illi S. et. al.²²⁴ en 1314 niños desde el nacimiento seguidos hasta los 7 años de edad, también se reportó a la dermatitis atópica como un factor que aumenta el riesgo 2 veces de presentar síntomas de asma. La asociación con asma y dermatitis atópica, es que al igual que rinitis alérgica y asma, corresponde a una enfermedad mediada por una inflamación de tipo Th2, y ésta entidad sucede tempranamente en la infancia con el posterior desarrollo de asma en edades más tardías, lo que anteriormente se conocía como “marcha atópica”. La sensibilización a los alérgenos inhalados ocurre principalmente después de la infancia y puede causar exacerbación de dermatitis atópica al exponerse.

Antecedentes familiares asociados a la presencia de asma.

En el presente estudio se encontró que tener familiares directos con síntomas o diagnóstico de asma (padre, madre o hermanos) se asoció con riesgo de 1 a 2 veces de presentar sibilancias alguna vez en la vida y diagnóstico médico de asma. Lo anterior coincide con lo reportado por Linehan y cols.⁴¹ en un estudio longitudinal de 5086 niños de 6 a 11 años de edad donde se encontró una mayor prevalencia de síntomas de asma con un riesgo de 1 a 2 veces en pacientes con antecedentes familiares de asma o atopia. También los resultados obtenidos en nuestro estudio son similares a lo que menciona Costa Bessa y cols.⁶² quienes realizaron un estudio longitudinal en lactantes de 12 a 15 meses de edad con

antecedentes familiares de asma, en el cual, del total de lactantes estudiados un 37.7% presentaron sibilancias durante el primer año de vida y reportando que los antecedentes de asma aumentan el riesgo de desarrollar asma de 1 a 2 veces.

En nuestro estudio se encontró que la presencia de hermanos alérgicos disminuye la prevalencia acumulada de sibilancias. Sin embargo, este dato es contrario a lo reportado por Aranda y cols.⁶⁴ quienes realizaron una encuesta a través del cuestionario EISL-P3 aplicado a 1135 padres de lactantes en Brazil y mencionan que la presencia de hermanos alérgicos es un factor de 3 veces el riesgo para el desarrollo de asma, debido a su relación con la aparición de infecciones recurrentes de vías respiratorias.¹¹⁵ A menudo, el asma ocurre en familias y se han identificado una serie de variantes genéticas que influyen en el riesgo de asma. En cuanto lo anterior, la heredabilidad del asma es tan alta como > 90% y los análisis de segregación en asma han revelado diferentes modos de herencia, como la herencia poligénica con el gen principal involucrado, la herencia co-dominante y la influencia poligénica/ multifactorial con una herencia recesiva. Así mismo, el asma paterna se ha asociado más significativamente con el asma que el asma materna.

Lactancia materna como factor protector para asma.

El antecedente de lactancia materna por más de 6 meses en escolares se asoció con menor probabilidad de desarrollar sibilancias alguna vez en la vida; dicho resultado concuerda con lo reportado por Lodge C.J. et. al.¹⁷⁵ en un metaanálisis de 89 artículos con niños de 5 a 18 años de edad quien encontró un efecto protector de la lactancia materna alguna vez en la vida para el desarrollo de asma en niños de 5 a 18 años. Así mismo, Abreo A. et. al.¹³⁸ en un metaanálisis realizado en Estados Unidos en niños y adolescentes de 0 a 18 años reportó que la alimentación al seno materno fue un factor de protección para el desarrollo de asma. Nagel G. et al.¹⁸¹ evaluó la asociación de lactancia materna y sibilancias en la fase II de ISAAC en 54,000 niños escolares seleccionados al azar, reportando

que la lactancia materna se asoció con menos sibilancias tanto en países desarrollados como en países en vías de desarrollo.

De acuerdo a los resultados de este estudio, la lactancia materna exclusiva por más de 6 meses se asoció con disminución de la probabilidad de sibilancias alguna vez en la vida, que coincide con lo reportado por Dogaru et al.¹⁸² en un metaanálisis de 113 artículos en niños de 0 a 2 años de edad quienes determinaron el papel protector de la lactancia materna para la presencia de asma actual. Los datos encontrados en nuestro estudio también concuerdan con lo que menciona Gdalevich et al.¹⁸³ en un metaanálisis de 12 estudios prospectivos en niños de 3 a 9 años seguidos por 4 años quienes encontraron una reducción en el riesgo de asma en niños amamantados exclusivamente durante 3 meses. Por otro lado, Silvers et. al.¹⁸⁰ en un estudio prospectivo en 1105 recién nacidos en Nueva Zelanda, encontró que cada mes de lactancia materna exclusiva se asoció con reducciones significativas en el asma actual de niños de 2 a 6 años de edad. La leche materna no sólo es el mejor alimento para un recién nacido, también tiene diversos componentes como interleucinas, inmunoglobulinas y enzimas que se ha documentado que son capaces de regular la respuesta inmune, aunado a eso, la microbiota presente en la piel del seno de la madre y en la propia leche modifican la microbiota del recién nacido y proporciona señales tanto de protección como de estimulación, que pueden conferir efectos contrastantes en el desarrollo de la función inmune y la posterior susceptibilidad a la enfermedad alérgica.

Exposición a paracetamol asociada a la presencia de asma.

Los escolares que tuvieron una exposición a paracetamol durante el periodo prenatal tuvieron un riesgo mayor de presentar sibilancias alguna vez en la vida, lo que concuerda con lo mencionado por Etminan M. et. al.¹⁶³ quienes realizaron un metanálisis con 425,140 niños y adultos reportando que hubo un aumento de 1 a 2 veces el riesgo de asma y sibilancias con el uso prenatal de paracetamol. De igual

manera, Abreo A. et. al.¹³⁸ en un metaanálisis realizado en Estados Unidos en niños y adolescentes de 0 a 18 años reportó la exposición a paracetamol durante el periodo prenatal como un factor de riesgo de 1 vez para desarrollar síntomas de asma. A pesar de lo anterior, en nuestro estudio también se encontró que los escolares que presentaron exposición a paracetamol durante el periodo prenatal presentaron menor probabilidad de presentar diagnóstico médico de asma.

Así mismo, se relacionó la exposición a paracetamol en el último año de vida como un factor de riesgo para la presencia de sibilancias en el último año de vida, como lo mencionan Barragán-Mejueiro M.M. et. al.¹⁶¹ mediante un estudio de cohorte, en el cual aplicaron el cuestionario ISAAC a 3493 niños mexicanos de 6-7 años de edad y detectaron que el uso de paracetamol en el último año de vida incrementó en forma significativa el riesgo de presentar sibilancias alguna vez. En otro estudio realizado por Gonzalez-Barcala F.J.¹⁶⁷ en España se informó que el uso de paracetamol en el año anterior al estudio aumentó la probabilidad de sibilancias en algún momento en niños pequeños y el desarrollo de asma en adolescentes de 13 y 14 años de edad.

En nuestro país, el paracetamol es el medicamento analgésico y antipirético de mayor uso en la población infantil y su relación con el asma se cree que es debida a su metabolito, ya que agota los niveles de glutatión en el tracto respiratorio y por lo tanto, conduce a una vulnerabilidad al estrés oxidativo, causando inflamación de las vías respiratorias, broncoconstricción y síntomas de asma.

Presencia y tratamiento de sibilancias en el primer año de vida asociado a infecciones de vías respiratorias como factor de riesgo para asma.

La presencia de sibilancias en el primer año de vida asociadas a infecciones de vías respiratorias se ha descrito en la literatura. Con respecto a lo anterior, en nuestro estudio se encontró que la presencia de sibilancias en el primer año de vida se asoció con 2 veces más el riesgo de presentar sibilancias en el último año y 2 veces el riesgo de presentar el diagnóstico médico de asma. El hecho de

haber recibido tratamiento para dichas sibilancias incrementó la probabilidad de presentar síntomas de asma alguna vez y ser diagnosticado con asma.

Además, el antecedente de haber padecido infecciones de vías respiratorias se encontró como un factor de riesgo de 2 veces para la presencia de sibilancias alguna vez en la vida. Lo anterior es mencionado por Montgomery S. et. al.¹³² quienes realizaron un estudio de cohorte en Suecia con 42 334 niños e identificaron un riesgo 2 veces mayor para la asociación de infección respiratoria antes del año de edad y el desarrollo de asma después de los 5 años de edad. Así mismo, Rubner FJ. et. al.¹³³ realizaron un estudio prospectivo en 217 niños, seguidos desde el nacimiento hasta la edad de 13 años y vieron un riesgo de sibilancias mayor con la presencia de infección respiratoria por Rinovirus. Por su parte, Aranda y cols.⁶⁴ realizaron una encuesta a través del cuestionario EISL-P3 aplicado a 1135 padres de lactantes en Brazil encontrando que los factores más relevantes relacionados con sibilancias ocasionales fueron neumonía e infección recurrente del tracto respiratorio superior y determinaron que el primer episodio de infecciones del tracto respiratorio superior antes de los 6 meses de edad fue un factor de riesgo para sibilancias recurrentes.

Así mismo, el antecedente de neumonía o bronconeumonía fue un factor de mayor riesgo en 2 a 3 veces para el desarrollo de sibilancias alguna vez en la vida y el diagnóstico médico de asma. Como lo menciona Costa Bessa et. al.⁶² quienes realizaron un estudio transversal en Brazil aplicando un cuestionario a padres de niños de 12 a 15 meses de edad y reportaron que los factores de hasta 3 veces el riesgo para el desarrollo de síntomas de asma fueron seis o más episodios de infecciones de vías aéreas y neumonía. La relación entre las infecciones de vías respiratorias con asma aún no está bien definida, ya que no se sabe si el asma predispone a infecciones respiratorias o viceversa, sin embargo, es un hecho que son un factor de riesgo para el desarrollo de síntomas de asma. Con la presencia de infecciones de vías respiratorias ocasionadas por diversos virus, principalmente Rinovirus y Virus Sincitial Respiratorio, se produce un daño en el epitelio respiratorio, que ocasiona la producción de una respuesta de tipo TH2 con la

consecuente producción de interleucinas tales como IL-4, IL-5 e IL-13, responsables de la inflamación de la vía respiratoria y así como del broncoespasmo y los síntomas de asma.

Exposición al humo de tabaco como factor de riesgo para asma.

En el presente estudio se encontró que la exposición al humo de tabaco durante el primer año de vida factor de riesgo para el desarrollo de síntomas de asma y el diagnóstico médico de asma. Lo anterior también es mencionado por Arshad et. al.⁷¹ quienes, al realizar un estudio de cohorte en niños menores de 10 años de edad, reportaron que los niños expuestos al tabaquismo de los padres en el primer año de vida tenían 2 veces de desarrollar asma. Los resultados obtenidos en nuestro estudio también coinciden con lo que reporta Tinuoye O. et. al.¹⁴⁴ quienes realizaron una revisión sistemática, los cuales reportaron que el riesgo de diagnóstico médico de asma es de 1 a 2 veces en los que fueron expuestos durante la infancia al humo de tabaco.

Prematurez como factor de riesgo para asma.

En nuestro estudio se encontró que el nacimiento antes de las 37 semanas de gestación es un factor de riesgo para el diagnóstico médico de asma. Mismo hallazgo es mencionado por Matheson M.C. et. al.¹⁷² en un estudio de cohorte donde encontraron que el parto prematuro se asoció con un mayor riesgo de asma actual entre las edades de 7 a 43 años; de igual forma coincide con lo mencionado por Zhang y cols.¹⁷¹ el cual reportó que los niños que nacieron prematuros fueron de 1 a 2 veces más propensos a desarrollar asma. En los últimos años, la investigación se ha centrado cada vez más en la morbilidad en esta población, incluidos los resultados respiratorios, los recién nacido prematuros experimentan morbilidad respiratoria temprana significativa en comparación con los bebés a término y una de las patologías asociadas a futuro corresponde al asma. Los cambios tempranos de la vida en la estructura, función o respuesta inmune de los

pulmones (secundaria a una corta edad gestacional) pueden tener implicaciones importantes para la aparición posterior de enfermedades respiratorias. Nuestros resultados sugieren que un niño con anomalías pulmonares relacionadas con la prematuridad, puede desarrollar inflamación de la vía respiratoria y esto, condicionar mayor riesgo para padecer asma.

Contaminación ambiental como factor de riesgo para asma.

La exposición a la contaminación ambiental por la densidad de tráfico se asoció con mayor riesgo de sibilancias en el último año. Estos hallazgos coinciden con lo reportado por Barraza A. et. al.⁷⁷ quienes realizaron un estudio en la Ciudad de México, en los municipios de Iztapalapa, Iztacalco y Nezahualcóyotl, con una cohorte de 158 niños asmáticos y 50 niños no asmáticos en edad escolar, seguidos de un promedio de 22 semanas y concluyeron que la exposición a PM 2.5 dio como resultado una inflamación aguda de las vías respiratorias y una disminución de la función pulmonar en niños asmáticos y no asmáticos con la consecuente aparición de sibilancias.

Condiciones del hogar como factor de riesgo para asma.

Acorde a nuestros resultados se encontró que los niños que vivían en hogares donde se realizaron cambios tales como eliminar mascotas, dejar o reducir el tabaquismo, cambiar almohadas, cobijas o colchas, cambiar recubrimiento del piso como quitar tapetes o alfombras o algún otro cambio, para prevenir síntomas respiratorios tenían menor probabilidad de desarrollar sibilancias alguna vez en la vida, así como de presentar el diagnóstico médico de asma. Lo anterior, con respecto a los cambios realizados con el fin de eliminar el ácaro del polvo doméstico coinciden con lo reportado por Sporik et. al.⁹ al estudiar una cohorte de 67 niños británicos donde el riesgo de desarrollar asma fue 4 veces mayor en los niños con una exposición en la primera infancia a más de 10 microgramos de Der p I por gramo de polvo doméstico. Hallazgos similares fueron reportados por

Celedon et.al.⁶⁸ en un estudio de cohorte en 440 niños en Boston quienes encontraron que la exposición temprana a altos niveles de alérgenos de ácaros del polvo (> 10 microgramos/ gr) se asoció con un riesgo 2 veces mayor de asma a la edad de 7 años.

En cuanto a la cuestión de moho y humedad, nuestros resultados coinciden con lo reportado por Oluwole O. et al.¹⁰⁰ quienes utilizaron un estudio de casos y controles en escolares y encontraron que altos niveles de moho ($\geq 30\ 000$ CFU/ m²) en muestras de polvo en la sala de juegos y el colchón se asociaron significativamente con un riesgo de 2 a 3 veces de presentar síntomas de asma. Con relación a la eliminación de mascotas como el gato concuerda con lo mencionado por Lombardi E. et. al.¹⁰⁶ en un estudio multicéntrico italiano realizado en 20, 016 niños con edad media de 8 años, donde la exposición al gato en el primer año de vida se asoció de manera significativa con el desarrollo de sibilancias actuales. En cuanto a la eliminación del tabaquismo pasivo en el hogar, los datos encontrados coinciden con lo reportado por Vork K.L. et. al.¹⁴² quien realizó un metaanálisis de 38 estudios epidemiológicos y encontró un riesgo de 1 a 2 veces para el desarrollo de síntomas de asma en niños expuestos al humo de tabaco en los últimos 12 meses de vida.

Éste factor de riesgo en particular fue el que se asoció con mayor frecuencia al diagnóstico médico de asma, teniendo el OR más alto en todo el estudio (OR 5.150; IC95% 4.433- 5.983). Los síntomas de asma se modifican al disminuir o eliminar la exposición al humo de tabaco, eliminar al gato, así como cambiar almohadas, cobijas o colchas, cambiar recubrimiento del piso como quitar tapetes o alfombras por que se disminuye la exposición al ácaro del polvo doméstico, al moho y la humedad, hechos que se relacionan no sólo con síntomas de asma sino también con la exacerbación de la enfermedad, el mecanismo por el que lo hacen es al provocar un daño o lesión a nivel del epitelio respiratorio, con la producción de alarminas que son citocinas en respuesta al daño ocasionado, dentro de estas alarminas se encuentran la Linfopoyetina Tímica Estromal, IL-33 e IL-25 que

desencadenan una respuesta de tipo TH2 o respuesta alérgica, con los posteriores síntomas de asma.

Realización de actividad física como factor protector para asma.

En nuestro estudio se encontró que realizar ejercicio suficiente para agitar la respiración más de 3 veces a la semana se asocia con menor probabilidad de sibilancias en el último año. Lo anterior, está en relación con un incremento en la prevalencia del asma en pacientes obesos, como lo menciona Gold y cols.²⁰⁵ en un estudio prospectivo de 9828 niños entre 6 y 14 años de edad con un seguimiento durante cinco años, reportaron un riesgo 2 veces mayor para asma, sobre todo en niñas, con exceso de peso. También Flaherman y Rutherford et. al.,²¹⁰ en un metaanálisis de 402 artículos en niños y adolescentes, encontraron cuatro estudios que verificaron que los niños obesos tuvieron un riesgo mayor presentar asma. El realizar actividad física regular asegura que el peso corporal sea el adecuado, evitando así la obesidad y sus consecuencias. La obesidad se relaciona con asma por los efectos mecánicos que originan cambios en la vía aérea, por reflujo gastroesofágico, por efecto inflamatorio crónico, la producción de citocinas proinflamatorias en el tejido adiposo y por acción hormonal con predominio de estrógenos.

CONCLUSIONES

De acuerdo a nuestro estudio podemos concluir que los factores de riesgo para presentar sibilancias alguna vez en la vida y diagnóstico médico de asma en escolares son la presencia de síntomas de rinitis alérgica y dermatitis atópica los cuales incrementan 2 veces el riesgo de presentar asma. Por otro lado, la exposición a contaminación ambiental, uso de paracetamol a edades tempranas, el antecedente de infecciones de vías aéreas, la presencia de antecedentes familiares de atopia y/o prematurez incrementan 1 vez la probabilidad de tener sibilancias alguna vez en la vida y el diagnóstico de asma.

Consistente con lo reportado por múltiples estudios internacionales, los factores protectores encontrados en los cuatro estados de la República Mexicana, fueron la lactancia materna al menos 6 meses, realizar actividad física de manera habitual, así como medidas en el hogar enfocadas a disminuir la exposición al humo de tabaco, ácaro del polvo, moho o humedad; dichos factores disminuyen la probabilidad de presentar síntomas de asma en edad escolar.

Finalmente, cabe recalcar que los factores de riesgo son congruentes con lo reportado por el estudio ISAAC hace una década, sin embargo, de acuerdo a nuestros resultados, tanto la prevalencia de asma y el riesgo de presentar síntomas de asma por factores ambientales modificables (como la exposición temprana a humo de tabaco) han incrementado en escolares de la República Mexicana, por lo que resulta necesario considerar medidas preventivas a nivel nacional que permitan disminuir el riesgo de asma y que este, a su vez impacte la prevalencia de la enfermedad en nuestro país.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Fecha	Acción
Enero-Julio 2018	Aplicación de cuestionarios
Julio-Septiembre 2018	Recolección de datos
Agosto– Noviembre 2018	Captura de datos
Noviembre– Diciembre 2018	Realización de análisis estadístico de los datos obtenidos
Enero- Febrero 2019	Análisis de resultados
Marzo-Abril 2019	Redacción de tesis
Abril- Mayo 2019	Revisión por tutores
Mayo 2019	Entrega

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Papaiwannou A, Zarogoulidis P, Porpodis K, Spyrtos D, Kioumis I, Pitsiou G, et al. Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): current literature review. *J Thorac Dis.* 2014;6(Suppl 1):S146.
2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Update April 2015. Available from: http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2018.pdf.
3. Auckland, New Zealand: Global Asthma Network; 2018. The Global asthma Report 2018. Available from: <http://globalasthmareport.org/Global%20Asthma%20Report%202018.pdf>.
4. Gurrola Silva, Huerta López. Historia del asma. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas.* 2013; 22 (2); 77-86.
5. Larenas-Linnemann D, Salas-Hernández J, Vázquez-García JC, Ortiz-Aldana I, FernándezVega M, Del Río-Navarro BE, et al. Guía Mexicana del Asma 2017. *Rev Alerg Mex.* 2017;64 Supl 1:s11-s128.
6. ISAAC Phase three results. ISAAC. Disponible en <http://isaac.auckland.ac.nz>
7. Poole, J. A. Asthma is a major noncommunicable disease affecting over 230 million people worldwide and represents the most common chronic disease among children. *Int. Immunopharmacol.* (2014) 23, 315.
8. Nunes, C., Pereira, A. M. & Morais-Almeida, M. Asthma costs and social impact. *Asthma Res. Pract.* (2017) 3, 1.
9. Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TA, Cogswell JJ (1990) Exposure to house-dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood. A prospective study. *N Engl J Med* 323(8):502–507.
10. Holgate S.T., Wenzel S., Postma D.S., Weiss S.T., Renz H., Sly P.D. Asthma. *Nat Rev Dis Primers.* 2015 Sep 10;1:15025.
11. Holgate, S. T. Innate and adaptive immune responses in asthma. *Nat. Med.* 18, (2012) 673–683.
12. Perros, F., Hoogsteden, H. C., Coyle, A. J., Lambrecht, B. N. & Hammad, H. Blockade of CCR4 in a humanized model of asthma reveals a critical role for DC-derived CCL17 and CCL22 in attracting Th2 cells and inducing airway inflammation. *Allergy* 64, (2009)995–1002.
13. Kim, H. Y., DeKruyff, R. H., Umetsu, D. T. The many paths to asthma: phenotype shaped by innate and adaptive immunity. *Nat. Immunol.* 11, (2010)577–584.
14. Martinez-Gonzalez, I., Steer, C. A., Takei, F. Lung ILC2s link innate and adaptive responses in allergic inflammation. *Trends Immunol.* 36, (2015)189–195.

15. Schatz Michael., Rosenwasser Lanny,. (2014, november-december). The Allergic Asthma Phenotype. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2, 654-648 p.
16. Guilbert Theresa W., Bacharier Leonard B., & Fitzpatrick. Anne M. (2014, september-october). Severe Asthma in Children. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2, 48-500 pp.
17. Larenas-Linnemann D, Salas-Hernández J, Vázquez-García JC, Ortiz-Aldana I, Fernández- Vega M, Del Río-Navarro BE, et al. Guía Mexicana del Asma 2017. *Rev Alerg Mex.* 2017;64 Supl 1:s11-s128.
18. National Institute for Health and Care Excellence. Asthma: diagnosis and monitoring of asthma in adults, children and young people. NICE, 2015.
19. Pavord, I. D., Bush, A., Holgate, S. Asthma diagnosis: addressing the challenges. *Lancet Respir. Med.* 3, (2015)339–341.
20. Paderson M. et. al., Guide for asthma Management and prevention, 2018.
21. Sears M.R., Trends in the Prevalence of Asthma. *CHEST* 2014; 145(2): 219-225.
22. ISAAC Steering Committee. International Study of Asthma and Allergies in Childhood. 2nd Edn. Auckland/ Münster, ISAAC Phase One Manual, 1993.
23. ISAAC Steering Committee. ISAAC. Disponible en <http://isaac.auckland.ac.nz>.
24. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, Robertson C, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax.* 2007;62(9):758-66.
25. ISAAC Steering Committee. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998; 12: 315-335.
26. Asher MI, Stewart AW, Mallol J, Montefort S, Lai CKW, Ait-Khaled N, Odhiambo J, et al. Wich population level environmental factors are associated with asthma, rhinoconjunctivitis and eczema? Review of the ecological analyses of ISAAC Phase One. *Respiratory Research.* 2010; 11(8): 1-10.
27. Tatto-Cano, Sanín-Aguirre, González V, Ruiz-Velasco, Romieu I. Prevalencia de asma, rinitis y eczema en escolares de la ciudad de Cuernavaca, México. *Salud Pública de México.* 1997; 39(6): 1-10.
28. Vargas M, Epidemiología del asma. *Neumología y Cirugía de Tórax* 2009, 68(S2): S91-S97.

29. To T., Stanojevic S., Moores G., Gershon AS, Bateman ED, Cruz AA, Boulet Louis-Philippe. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health Surrey. *BMC Public Health*. 2012; 12: 204. Published online 2012 Mar 19. doi: 10.1186/1471-2458-12-204.
30. Croisant S. Epidemiology of asthma: prevalence and burden of disease. *Adv Exp Med Biol* 2014; 795:17–29.
31. Loftus P. et.al. Epidemiology of asthma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2016, 24:245–249.
32. Asher MI, Stewart AW, Clayton T, Crane J, Ellwood P, MacKay R, et al. Has the prevalence and severity of symptoms of asthma changed among children in New Zealand ? ISAAC phase three. *NZ Med J*. 2008;121(1284):52– 63.
33. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare Data Visualization. Available from <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>. Seattle, Washington: IHME, University of Washington; 2018.
34. Redd SC. Asthma in the United States: burden and current theories. *Environ Health Perspect*. 2002;110(Suppl 4):557.
35. Akinbami L. J. Et.al. Trends in Asthma Prevalence, Health Care Use, and Mortality in the United States, 2001–2010. CDC 2012.
36. Gupta R.S. et. al. Geographic variability in childhood asthma prevalence in Chicago. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:639-45.
37. Branco PT.B.S et. al Asthma prevalence and risk factors in early childhood at Northern Portugal. *Rev Port Pneumol*. 2016;22(3):146-150.
38. Nordlund B. et. al. Prevalence of severe childhood asthma according to the WHO *Respiratory Medicine* (2014) 108, 1234- 1237.
39. Maio S, Baldacci S, Carrozzi L, et al. Respiratory symptoms/diseases prevalence is still increasing: a 25-yr population study. *Respir Med* 2015; 100:58 – 65.
40. Shamssain MH, Shamsian N. Prevalence and severity of asthma, rhinitis, and atopic eczema: the north east study. *Arch Dis Child* 1999;81:313-17.
41. Linehan M. et. al. Prevalence of respiratory symptoms, features of asthma, and characteristics associated with respiratory disease, in 6-11 year olds in Manchester. *Primary Care Respiratory Journal* (2009); 18(1): 21-26.
42. Bauchau y Durham, 2004, Jarvis et al., The burden of allergic rhinitis and asthma. *Ther Adv Respir Dis* 2012 6: 11.

43. Fazlollahi MR, Najmi M, Fallahnezhad M, Sabetkish N, Kazemnejad A, Bidad K, et al. The prevalence of asthma in Iranian adults: the first national survey and the most recent updates. *Clin Respir J*. 2018;12(5):1872–81.
44. Zhonghua Er Ke Za Zhi. Third nationwide survey of childhood asthma in urban areas of China. 2013 Oct;51(10):729-35.
45. Asher M, Keil U, Anderson H, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J*. 1995;8(3):483–91.
46. World Health Organization (WHO). Asthma Fact Sheet No. 207. Update November 2013. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/en/index.html>. Accessed February 13, 2014.
47. De Sario, M., Katsouyanni, K., Michelozzi, P., 2013. Climate change, extreme weather events, air pollution and respiratory health in Europe. *Eur. Respir. J*. 42 (3), 826–843.
48. Marchetti P. et. al., Pollen concentrations and prevalence of asthma and allergic rhinitis in Italy: Evidence from the GEIRD study. *Science of the Total Environment* 584-585 (2017) 1093–1099).
49. Baeza MA, Graham LF. Prevalencia del asma. Encuesta en una población escolar de Villahermosa, Tabasco, México. *Rev Alerg Méx* 1992; 39:32-36.
50. Mendoza-Mendoza, Romero-Cancio, Peña-Rios, Vargas M. Prevalencia de asma en niños escolares de la ciudad mexicana de Hermosillo, *Gac Méd Méx*, 2001; 137 (5): pp. 397-401.
51. Baeza BM, Albertos AN, Prevalencia de asma en niños escolares de Mérida, Yucatán, *Rev Panam Salud Pública/Pan Am J Public Health*, 1997, 2(5): 299-302.
52. Barraza-Villarreal, Sanín-Aguirre, Téllez-Rojo, Lacasaña-Navarro, Romieu I. Prevalencia de asma y otras enfermedades alérgicas en niños escolares de Ciudad Juárez, Chihuahua. *Salud Pública Mex* 2001; 43: 433-43.
53. Del-Río-Navarro B, Del Río-Chivardi JM, Berber A, Sienna-Monge JJ, Rosas-Vargas MA, Baeza-Bacab M. Asthma prevalence in children living in north Mexico City and a comparison with other Latin American cities and world regions. *Allergy Asthma Proc*. 2006;27(4):334-340.
54. Rodríguez-Orozco., Pérez-Sánchez, Cardoso-Alonso, Reyes-Retana. Prevalencia comparada de asma y rinitis alérgica entre niños y adolescentes michoacanos provenientes de escuelas públicas de Morelia, *Revista de Investigación Clínica*. 2007; 59 (1): 90-92.
55. Mancilla-Hernández E, Medina-Ávalos MA, Barnica-Alvarado RH, Soto-Candia D y col. Prevalencia de asma y determinación de los síntomas como indicadores de riesgo. *Revista Alergia México*. 2015;62:271-278.

56. Carr TF, Beamer P, Rothers JL, Stern DA, Gerald LB, Rosales CB et al. Prevalence of Asthma in School Children on the Arizona-Sonora Border. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2017 Jan 1;5 (1):114-120.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.07.001>.
57. Disponible en https://www.ecured.cu/Ciudad_Juárez.
58. Disponible en http://cuentame.inegi.org.mx/monografias/informacion/chihuahua/territorio/div_municipal.aspx?tema=me&e=02.
59. Disponible en <http://cuentame.inegi.org.mx>
60. INEGI. Conociendo Xalapa. Sexta edición. 2016.
61. Romanet- Manent S, Charpin D, Magnan A, Lanteaume A, Vervloet D, for the EGEA Cooperative Group. Allergic vs. Nonallergic asthma: what makes the difference. *Allergy* 2002; 57:607-13.
62. Costa Bessa O.A., Madeiro Leiteb A.J., Soléc D., Mallol J. Prevalence and risk factors associated with wheezing in the first year of life *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90(2):190-196.
63. Davoodi P. et al. Family history & the risk for adult onset asthma. *Indian J Med Res*. 2015 Mar; 141(3): 361–363.
64. Aranda C., Wandalsena G., Fonzara L., Bianca A., Mallolc J., Solé D. Risk factors for recurrent wheezing - International Study of Wheezing in Infants (EISL) phase 3. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016;44(1):3-8 .
65. Karmaus W, Botezan C. Does a higher number of siblings protect against the development of allergy and asthma? A review. *J Epidemiol Community Health* 2002;56:209-17.
66. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: asthma prevalence, disease characteristics, and self-management education: United States, 2001-2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60:447-52.
67. Stoltz DJ, Jackson DJ, Evans MD, Gangnon RE, Tisler CJ, Gern JE et al (2013) Specific patterns of allergic sensitization in early childhood and asthma & rhinitis risk. *Clin Exp Allergy* 43(2):233–241.
68. Celedon JC, Milton DK, Ramsey CD, Litonjua AA, Ryan L, Platts-Mills TA et al (2007) Exposure to dust mite allergen and endotoxin in early life and asthma and atopy in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 120(1):144–149.
69. Novak N, Bieber T. Allergic and nonallergic forms of atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:252-62.

70. Chan-Yeung M, Ferguson A, Watson W, Dimich-Ward H, Rousseau R, Lilley M et al (2005) The Canadian childhood asthma primary prevention study: outcomes at 7 years of age. *J Allergy Clin Immunol* 116(1):49–55.
71. Arshad SH, Bateman B, Sadeghnejad A, Gant C, Matthews SM (2007) Prevention of allergic disease during childhood by allergen avoidance: the Isle of Wight prevention study. *J Allergy Clin Immunol* 119(2):307–313.
72. Boston Children’s Hospital. Preventing asthma in high risk kids (PARK): ClinicalTrials.gov ID: NCT02570984. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02570984>. Accessed 14 Jan 2018.
73. Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Arshad SH. Defining childhood atopic phenotypes to investigate the association of atopic sensitization with allergic disease. *Allergy* 2005; 60: 1280–1286.
74. Carroll WD, Lenney W, Child F, et al. Asthma severity and atopy: how clear is the relationship? *Arch Dis Child* 2006;91(5):405-409.
75. Castillejos M, Gold DR, Damokosh AI, Serrano P, Allen G, McDonnell WF, et al. 1995. Acute effects of ozone on the pulmonary function of exercising schoolchildren from Mexico City. *Am J Respir Crit Care Med* 152(5 Pt 1):1501–1507.
76. Gauderman WJ, Vora H, McConnell R, Berhane K, Gilliland F, Thomas D, et al. 2007. Effect of exposure to traffic on lung development from 10 to 18 years of age: a cohort study. *Lancet* 369(9561):571–577.
77. Barraza-Villarreal A., Sunyer J., Hernandez-Cadena L., Escamilla-Nuñez M.C., Sienra-Monge J.J., Ramírez Aguilar M., Cortez-Lugo M., Holguin F., Diaz-Sánchez D., Olin A.C., Romieu I. Air Pollution, Airway Inflammation, and Lung Function in a Cohort Study of Mexico City Schoolchildren. *Environ Health Perspect* 116:(2008)832–838.
78. Park S., Lee E.H., Kho Y. The association of asthma, total IgE, and blood lead and cadmium levels *J Allergy Clin Immunol*, 138 (2016), pp. 1701-1703. e6.
79. Wang I.J., Karmaus W.J.J., Yang C. Lead exposure, IgE, and the risk of asthma in children *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 27 (2017), pp. 478-483.
80. Asher I., Pearce N. Global burden of asthma among children *Int J Tubercul Lung Dis*, 18 (2014), pp. 1269-12782.
81. Dietert R.R., Zelikoff J.T. Early-life environment, developmental immunotoxicology, and the risk of pediatric allergic disease including asthma *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*, 83 (2008), pp. 547-560.
82. Godri Pollitt K.J., Maikawa C.L., Wheeler A.J., Weichenthal S., Dobbin N.A., Liu L., et al. Trace metal exposure is associated with increased exhaled nitric oxide in asthmatic children *Environ Health*, 15 (2016), p. 94.

83. Wu KG, Chang CY, Yen CY, Lai CC. Associations between environmental heavy metal exposure and childhood asthma: A population-based study. *J Microbiol Immunol Infect.* 2019 Apr;52(2):352-362. doi: 10.1016/j.jmii.2018.08.001. Epub 2018 Aug 22.
84. Miller RL, Garfinkel R, Horton M, Camann D, Perera FP, Whyatt RM, Kinney PL. Polycyclic aromatic hydrocarbons, environmental tobacco smoke, and respiratory symptoms in an inner-city birth cohort. *Chest.* 2004;126:1071–1078.
85. Patel MM, Chillrud SN, Correa JC, Feinberg M, Hazi Y, KC D, Prakash S, Levy D, Kinney PL. Traffic-related particles and respiratory symptoms among urban adolescents. *Environ Health Perspect.* 2010;118:1338–1343.
86. Herr CE, Ghosh R, Dostal M, Skokanova V, Ashwood P, Lipsett M, Joad JP, Pinkerton KE, Yap PS, Frost JD, Sram R, Hertz-Picciotto I. Exposure to air pollution in critical prenatal time windows and IgE levels in newborns. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011 Feb; 22(1 Pt 1):75-84.
87. Takenaka H, Zhang K, Diaz-Sanchez D, Tsien A, Saxon A. Enhanced human IgE production results from exposure to the aromatic hydrocarbons from diesel exhaust: direct effects on B-cell IgE production. *J Allergy Clin Immunol.* 1995 Jan; 95(1 Pt 1):103-15.
88. Patel M.M., Quinn J.W., Jung K.H., Hoepner L, Diaz D, Perzanowski M, Rundle A, Kinney PL, Perera FP, Miller RL. Traffic density and stationary sources of air pollution associated with wheeze, asthma, and immunoglobulin E from birth to age 5 years among New York City children. *Environ Res.* 2011 Nov;111(8):1222-9. doi: 10.1016/j.envres.2011.08.004. Epub 2011 Aug 19.
89. Esposito S, Tenconi R, Lelii M, Preti V, Nazzari E, Consolo S, Patria MF: Possible molecular mechanisms linking air pollution and asthma in children. *BMC Pulm Med* 2014, 14:31.
90. Schwartz J: Air pollution and children's health. *Pediatrics* 2004, 113:1037–1043.
91. Trasande L, Thurston GD: The role of air pollution in asthma and other pediatric morbidities. *J Allergy Clin Immunol* 2005, 115:689–699.
92. Sigmund E, De Ste CM, Mikláňková L, Frömel K: Physical activity patterns of kindergarten children in comparison to teenagers and young adults. *Eur J Public Health* 2007, 17:646–651.
93. Esposito S., Galeone C., Lelii M., Longhi B., Ascolese B., Senatore L., Prada E., Montinaro V., Malerba S., Patria M.F. and Principi N. Impact of air pollution on respiratory diseases in children with recurrent wheezing or asthma. *BMC Pulmonary Medicine* 2014, 14:130.

94. Bui DS, Burgess JA, Matheson MC, Erbas B, Perret J, Morrison S, Giles GG, Hopper JL, Thomas PS, Markos J, Abramson MJ, Walters EH, Dharmage SC. Ambient wood smoke, traffic pollution and adult asthma prevalence and severity. *Respirology*. 2013 Oct;18(7):1101-7. doi: 10.1111/resp.12108.
95. Vesper S. J., "Traditional mould analysis compared to a DNA- based method of mould analysis," *Critical Reviews in Microbiology*, vol. 37, no. 1, pp. 15–24, 2011.
96. Vesper S. J., Wymer L., "The relationship between environmental relative moldiness index values and asthma," *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, vol. 219, no. 3, pp. 233–238, 2016
97. Kanchongkittiphon, W., Mendell, M., Gaffin, J.M., Wang, G. and Phipatanakul, W. Indoor environmental exposures and exacerbation of asthma: an update to the 2000 review by the Institute of Medicine, *Environ. Health Perspect.*, 123, 6–20, 2015.
98. Mendell M.J., Mirer A.G., Cheung K., Tong M., Douwes J. Respiratory and allergic health effects of dampness, mold, and dampness-related agents: a review of the epidemiologic evidence, *Environ. Health Perspect.* 2011;119, 748–756.
99. Sinclair R., Russell C., Kray G., Vesper S.J. Asthma Risk Associated with Indoor Mold Contamination in Hispanic Communities in Eastern Coachella Valley, California. *Journal of Environmental and Public Health*. Volume 2018.
100. Oluwole O., Kirychuk S.P., Lawson J.A., Karunanayake C., Cockcroft D.W., Willson P. J., Senthilselvan A., Rennie D. C. Indoor mold levels and current asthma among school-aged children in Saskatchewan, Canada. *Indoor Air* 2017; 27: 311–319.
101. Plaschke P, Janson C, Norrman E, et al. Association between atopic sensitisation and asthma and bronchial hyperresponsiveness in Swedish adults: pets and not mites are the most important allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:58–65.
102. Tunnicliffe WS, Fletcher TJ, Hammond K, et al. Sensitivity and exposure to indoor allergens in adults with differing asthma severity. *Eur Respir J* 1999; 13:654–659.
103. Sporik R, Ingram JM, Price W, et al. 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.
104. Ritz BR, Hoelscher B, Frye C, et al. Allergic sensitisation owing to 'second hand' cat exposure in schools. *Allergy* 2002; 57:357–361.) y hay algunos datos que sugieren que la sensibilización temprana se asocia con un asma más grave
105. Kerkhof, M., Wijga, A., Smit, HA., de Jongste, JC., Aalberse, RC., Brunekreef, B., Gerritsen, J., Postma, DS. & PIAMA Study Grp, Feb-2005, In : *Pediatric Allergy and Immunology*. 16, 1, p. 10-18.

106. Lombardi E, Simoni M, La Grutta S, Viegi G, Bisanti L, Chellini E, Dell'Orco V, Migliore E, Petronio MG, Pistelli R, Rusconi F, Sestini P, Forastiere F, Galassi C and the SIDRIA-2 Collaborative Group. Effects of pet exposure in the first year of life on respiratory and allergic symptoms in 7-yr-old children. *Effects of pet exposure in the first year of life on respiratory and allergic symptoms in 7-yr-old children. The SIDRIA-2 study. Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 268–276.
107. Almqvist C., Gardenb F., Kempd A.S., Lib Q., Crisafullib D., Toveyb E.R., Xuanb W., Marks G.B. Effects of early cat or dog ownership on sensitisation and asthma in a high-risk cohort without disease-related modification of exposure. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2010, 24, 171–178.
108. Antó JM, Sunyer J, Basagaña X, Garcia-Esteban R, Cerveri I, De Marco R, et al. Risk factors of new-onset asthma in adults: a population-based international cohort study. *Allergy* 2010; 65: 1021–1030.
109. Takaoka M, Suzuki K, Norbäck D. Current asthma, respiratory symptoms and airway infections among students in relation to the school and home environment in Japan. *J Asthma* 2017; 54: 652–661, doi: 10.1080/02770903.2016. 1255957.
110. Simoneti C.S., Ferraz E., Menezes M.B., Icuma T.R., Vianna E.O.. Cat ownership is associated with increased asthma prevalence and dog ownership with decreased spirometry values. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* (2018) 51(12): e7558.
111. Martinez FD, Guerra S (2018) Early origins of asthma: role of microbial dysbiosis and metabolic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 197(5):573–579.
112. Johannes Ege M., Bieli C., Frei R., Van Strien R.T., Riedler J., U` Blogger E., Schram- Bijkerk D., Brunekreef B., Van Hage M., Scheynius A., and the PARSIFAL Study team. Prenatal farm exposure is related to the expression of receptors of the innate immunity and to atopic sensitization in school-age children. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 817-23.
113. Matricardi P.M., Bouygue G.R., Tripodi S. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002 Dec;89(6 Suppl 1):69-74. Inner-city asthma and the hygiene hypothesis.
114. Strachan DP: Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989, 299:1259–1260.
115. Svanes C, Jarvis D, Chinn S, et al.: Early exposure to children in family and day care as related to adult asthma and hay fever: results from the European. *Community Respiratory Health Survey. Thorax* 2002, 57:945–950.
116. Celedón JC, Wright RJ, Litonjua AA, et al.: Day care attendance in early life, maternal history of asthma, and asthma at age 6 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2003, 167:1239–1243.

117. Matricardi PM, Rosmini F, Panetta V, et al.: Hay fever and asthma in relation to markers of infection in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2002, 110:381–387.
118. Van den Biggelaar AH, Rodrigues LC, van Ree R, et al.: Long-term treatment of intestinal helminths increases mite skin-test reactivity in Gabonese schoolchildren. *J Infect Dis* 2004, 189:892–900
119. Cooper PJ, Chico ME, Bland M, et al.: Allergic symptoms, atopy, and geohelminth infections in a rural area of Ecuador. *Am J Respir Crit Care Med* 2003, 168:313–317.
120. O'Connor GT, Lynch SV, Bloomberg GR, Kattan M, Wood RA, Gergen PJ et al (2018) Early-life home environment and risk of asthma among inner-city children. *J Allergy Clin Immunol* 141(4):1468–1475.
121. Perzanowski, M. S. et al. Relevance of specific IgE antibody titer to the prevalence, severity, and persistence of asthma among 19-year-olds in northern Sweden. *J Allergy Clin Immunol*, (2016). <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.017>.
122. Fall T., Ekberg S., Lundholm C., Fang F., Almqvist C. Dog characteristics and future risk of asthma in children growing up with dogs. *Scientific reports*. (2018) 8:16899.
123. Fall T, Lundholm C, Örtqvist AK, Fall K, Fang F, Hedhammar A, et al. Early exposure to dogs and farm animals and the risk of childhood asthma. *JAMA Pediatr*. 2015;169:e153219.
124. Waltraud Eder, M.D., Markus J. Ege, M.D., M.P.H., and Erika von Mutius, M.D. The Asthma Epidemic. *N Engl J Med* 2006;355:2226-35.
125. Yazdanbakhsh M, Wahyuni S. The role of helminth infections in protection from atopic disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:386-91.
126. Brealey J.C., Sly P.D., Young P.R., Chappell K.J. Viral bacterial co-infection of the respiratory tract during early childhood. *FEMS Microbiology Letters*, 362, 2015, fnv062.
127. Winter JJ, Bont L, Wilbrink B, van der Ent CK, Smit HA, Houben ML. Rhinovirus wheezing illness in infancy is associated with medically attended third year wheezing in low risk infants: results of a healthy birth cohort study. *Immun Inflamm Dis*. 2015;3: 398–405.
128. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax*. 2010;65:1045–1052.
129. Balekian DS, Linnemann RW, Hasegawa K, Thadhani R, Camargo CA, Jr. Cohort study of severe bronchiolitis during infancy and risk of asthma by age 5 years. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5: 92–96.

130. Carroll KN, Wu P, Gebretsadik T, et al. The severity-dependent relationship of infant bronchiolitis on the risk and morbidity of early childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:1055–1061. 1061 e 1051.
131. Lin HW, Lin SC. Environmental factors association between asthma and acute bronchiolitis in young children a perspective cohort study. *Eur J Pediatr*. 2012;171:1645–1650.
132. Montgomery S, Bahmanyar S, Brus O, Hussein O, Kosma P, Palme- Kilander C. Respiratory infections in preterm infants and subsequent asthma: a cohort study. *BMJ Open*. 2013;3:004034.
133. Rubner FJ, Jackson DJ, Evans MD, et al. Early life rhinovirus wheezing, allergic sensitization, and asthma risk at adolescence. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:501–507.
134. Teo SM, Mok D, Pham K, et al. The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development. *Cell Host Microbe*. 2015;17:704–71.
135. Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F, et al. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. *N Engl J Med*. 2007; 357:1487–1495.
136. Belvisi, M. G. et al. Modelling the asthma phenotype: impact of cigarette smoke exposure. *Respir. Res.* 19, 89 (2018).
137. Randall, M. J., Haenen, G. R., Bouwman, F. G., van der Vliet, A. & Bast, A. The tobacco smoke component acrolein induces glucocorticoid resistant gene expression via inhibition of histone deacetylase. *Toxicol. Lett.* 240, (2016)43–49.
138. Abreo A., Gebretsadik T., Stone C.A., Hartert T.V. The impact of modifiable risk factor reduction on childhood asthma development. *Clin Trans Med* (2018) 7:15
139. Homa DM, Neff LJ, King BA, Caraballo RS, Bunnell RE, Babb SD et al (2015) Vital signs: disparities in nonsmokers' exposure to secondhand smoke—United States, 1999–2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 64(4):103–108.
140. Arshad SH, Kurukulaaratchy RJ, Fenn M, Matthews S. Early life risk factors for current wheeze, asthma, and bronchial hyperresponsiveness at 10 years of age. *Chest* 2005;127:502-8.
141. Delpisheh A, Kelly Y, Rizwan S, Brabin BJ. Salivary Cotinine, Doctor-diagnosed Asthma and Respiratory Symptoms in Primary Schoolchildren. *Matern Child Health J*. 2007.
142. Vork K.L., Broadwin R.L., Blaisdell R.J., Developing Asthma in Childhood from Exposure to Secondhand Tobacco Smoke: Insights from a Meta-Regression, *Environ Health Perspect* 115:1394–1400 (2007). doi:10.1289/ehp.10155.

143. Ronchetti R, Villa MP, Barreto M, *et al.* Is the increase in childhood asthma coming to an end? Findings from three surveys of schoolchildren in Rome, Italy. *Eur Respir J* 2001;**17**(5):881-6.
144. Tinuoye O., Pell J.P., Mackay D.F. Meta-Analysis of the Association Between Secondhand Smoke Exposure and Physician-Diagnosed Childhood Asthma. *Nicotine & Tobacco Research*, Volume 15, Number 9 (September 2013) 1475–1483.
145. Neophytou A.M., Oh S.S., White M.J., Mak A.Y., Hu D., Huntsman S., *et. al.* Secondhand smoke exposure and asthma outcomes among African-American and Latino children with asthma. *Thorax* 2018;**73**:1041–1048.
146. Kinlaw AC, Sturmer T, Lund JL, Pedersen L, Kappelman MD, Daniels JL *et al* (2017) Trends in antibiotic use by birth season and birth year. *Pediatrics* 140(3):e20170441.
147. Zhao D, Su H, Cheng J, Wang X, Xie M, Li K *et al* (2015) Prenatal antibiotic use and risk of childhood wheeze/asthma: a meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 26(8):756–764.
148. Metsälä J, Lundqvist A, Virta LJ, Kaila M, Gissler M, Virtanen SM. Prenatal and post- natal exposure to antibiotics and risk of asthma in childhood. *Clin Exp Allergy* 2015; 45: 137–45.
149. Oyama N, Sudo N, Sogawa H, Kubo C. Antibiotic use during infancy promotes a shift in the TH1/ TH2 balance toward TH2-dominant immunity in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 153–9.
150. Kuo CH, Kuo HF, Huang CH, Yang SN, Lee MS, Hung CH. Early life exposure to antibiotics and the risk of childhood allergic diseases: an update from the perspective of the hygiene hypothesis. *J Microbiol Immunol Infect* 2013; 46: 320–9.
151. Bracken MB, Belanger K, Cookson WO, *et al.* Genetic and perinatal risk factors for asthma onset and severity: a review and theoretical analysis. *Epidemiol Rev* 2002; 24: 176–89.
152. Källén B, Finnström O, Nygren KG, Otterblad Olausson P. Maternal drug use during pregnancy and asthma risk among children. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24: 28–32.
153. Stokholm J, Sevelsted A, Bonnelykke K, Bisgaard H. Maternal propensity for infections and risk of childhood asthma: a registry-based cohort study. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 631–7.
154. Murk W, Risnes KR, Bracken MB. Prenatal or early-life exposure to antibiotics and risk of childhood asthma: a systematic review. *Pediatrics* 2011; 127: 1125–38.

155. Vangay P, Ward T, Gerber JS, Knights D (2015) Antibiotics, pediatric dysbiosis, and disease. *Cell Host Microbe* 17(5):553–564.
156. Ahmadizar F., Vijverberg S., Hubertus G. M., de Boer A., Turner S., Devereux G., et. al. Early life antibiotic use and the risk of asthma and asthma exacerbations in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;1–8.
157. Lynch SV, Pedersen O (2016) The human intestinal microbiome in health and disease. *N Engl J Med* 375(24):2369–2379.
158. Morata-Alba J., Romero-Rubio M.T., Castillo-Corullón S., Escribano-Montaner A. Respiratory morbidity, atopy and asthma at school age in preterm infants aged 32–35 weeks. *European Journal of Pediatrics.* Nature 2019.
159. Sakulchit T., Goldman R.D., FRCPC. Acetaminophen use and asthma in children. *Child Health Update.* Vol 63: March MARS 2017
160. Graham GG, Davies MJ, Day RO, Mohamudally A, Scott KF. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology* 2013;21(3):201-32. Epub 2013 May 30.
161. Barragán-Meijueiro M.M, Morfín-Maciél B., Nava-Ocampo A.A., A Mexican Population-Based Study on Exposure to Paracetamol and the Risk of Wheezing, Rhinitis, and Eczema in Childhood. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; Vol. 16(4): 247-252.
162. Beasley R, Clayton T, Crane J, von Mutius E, Lai CK, Montefort S, et al. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6-7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme. *Lancet* 2008;372(9643):1039-48.
163. Etminan M, Sadatsafavi M, Jafari S, Doyle-Waters M, Aminzadeh K, Fitzgerald JM. Acetaminophen use and the risk of asthma in children and adults: a system- atic review and metaanalysis. *Chest* 2009;136(5):1316-23. Epub 2009 Aug 20.
164. Lowe AJ, Carlin JB, Bennett CM, Hosking CS, Allen KJ, Robertson CF, et al. Paracetamol use in early life and asthma: prospective birth cohort study. *BMJ* 2010;341:c4616.
165. Rusconi F, Gagliardi L, Galassi C, Forastiere F, Brunetti L, La Grutta S, et al. Paracetamol and antibiotics in childhood and subsequent development of wheezing/asthma: association or causation? *Int J Epidemiol* 2011;40(3):662-7. Epub 2011 Jan 23.
166. Wickens K, Beasley R, Town I, Epton M, Pattermore P, Ingham T, et al. The effects of early and late paracetamol exposure on asthma and atopy: a birth cohort. *Clin Exp Allergy* 2011;41(3):399-406. Epub 2010 Sep 29.

167. González-Barcala FJ, Pertega S, Pérez Castro T, Sampedro M, Sánchez Lastres J, San Jose Gonzalez MA, et al. Exposure to paracetamol and asthma symptoms. *Eur J Public Health* 2013;23(4):706-10. Epub 2012 May 29.
168. Muc M, Padez C, Pinto AM. Exposure to paracetamol and antibiotics in early life and elevated risk of asthma in childhood. *Adv Exp Med Biol* 2013;788:393-400.
169. Wang JY, Liu LF, Chen CY, Huang YW, Hsiung CA, Tsai HJ. Acetaminophen and/ or antibiotic use in early life and the development of childhood allergic diseases. *Int J Epidemiol* 2013;42(4):1087-99.
170. Morata-Alba J., Romero-Rubio M.T., Castillo-Corullón S., Escribano-Montaner A. Respiratory morbidity, atopy and asthma at school age in preterm infants aged 32–35 weeks. *European Journal of Pediatrics*. Nature 2019.
171. Zhang J., Ma C., Yang A., Zhang R., Gong J., Mo F. Is preterm birth associated with asthma among children from birth to 17 years old? -A study based on 2011-2012 US National Survey of Children's Health.
172. Matheson M.C, D Olhaberriague A.L., Burgess J.A., Giles G.G., Hopper J.L., Johns D.P., Abramson M.J., Walters E.H., Dharmage S.C. Preterm birth and low birth weight continue to increase the risk of asthma from age 7 to 43. *J Asthma*. 2017 Aug;54(6):616-623. doi: 10.1080/02770903.2016.1249284. Epub 2016 Oct 28.
173. Hoppu U, Kalliomaki M, Laiho K, Isolauri E. Breast milk– immunomodulatory signals against allergic diseases. *Allergy* 2001; 56(Suppl 67): 23–6.
174. Centers for Disease Control and Prevention. Breastfeeding report card. 2016. <https://www.cdc.gov/breastfeeding/pdf/2016breastfeedingreportcard.pdf>. Accessed 28 Dec 2018.
175. Lodge CJ, Tan DJ, Lau MX, Dai X, Tham R, Lowe AJ et al (2015) Breast-feeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr* 104(467):38–53.
176. Gartner LM, Morton J, Lawrence RA, Naylor AJ, O'Hare D, Schanler RJ et al (2005) Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 115(2):496–506.
177. Guilbert TW, Singh AM, Danov Z, Evans MD, Jackson DJ, Burton R, et al. Decreased lung function after preschool wheezing rhinovirus illnesses in children at risk to develop asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 532–8, e10.
178. Ballard O, Morrow AL. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatr Clin North Am* 2013; 60: 49–74.
179. Burr ML, Limb ES, Maguire MJ, Amarah L, Eldridge BA, Layzell JCM, et al. Infant feeding, wheezing, and allergy: a prospective study. *Arch Dis Child* 1993; 68: 724–8.

180. Silvers KM, Frampton CM, Wickens K, Pattemore PK, Ingham T, Fishwick D, et al. Breastfeeding protects against current asthma up to 6 years of age. *J Pediatr* 2012; 160: 991–6, e1.
181. Nagel G, Buchele G, Weinmayr G, et al. Effect of breastfeeding on asthma, lung function and bronchial hyperreactivity in ISAAC Phase II. *Eur Respir J*. 2009;33(5): 993–1002.
182. Dogaru CM, Nyffenegger D, Pescatore AM, Spycher BD, Kuehni CE: Breastfeeding and childhood asthma: systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2014;179: 1153–1167.
183. Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. *J Pediatr* 2001b; 139: 261–6.
184. Dominguez-Bello MG, De Jesus-Laboy KM, Shen N, Cox LM, Amir A, Gonzalez A et al (2016) Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nat Med* 22(3):250–253.
185. Ege MJ, Mayer M, Normand AC, Genuneit J, Cookson WO, Braun-Fahrlander C et al (2011) Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med* 364(8):701–709.
186. Huang L, Chen Q, Zhao Y, Wang W, Fang F, Bao Y (2015) Is elective cesarean section associated with a higher risk of asthma? A meta-analysis. *J Asthma* 52(1):16–25.
187. Sevelsted A et al. Risk of Asthma from Cesarean Delivery Depends on Membrane Rupture. *J Pediatr*. (2016).
188. Chu S, Chen Q, Chen Y, Bao Y, Wu M, Zhang J (2017) Cesarean section without medical indication and risk of childhood asthma, and attenuation by breastfeeding. *PLoS ONE* 12(9): e0184920.
189. Boker F, Alzahrani AJ, Alsaeed A, Alzhrani M, Albar R. Cesarean Section and Development of Childhood Bronchial Asthma: Is There A Risk? *Open Access Maced J Med Sci*. 2019 Feb 15; 7(3):347-351.
190. Del Río Navarro B.E., Berber Eslava A., Sierra Monge J.J.L. Relationship among obesity, asthma and pulmonary function. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2011;68(3):171-183.
191. Barlow SE, Expert Committee. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics* 2007;120(suppl 4):S164-S192.
192. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Growth Charts. Atlanta: Department of Health and Human Services, National Center for Health Statistics; 2000. Report no. 314.

193. Brisbon N, Plumb J, Brawer P, Paxman D. The asthma and obesity epidemics: the role played by the built environment — a public health perspective. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1024-1028.
194. Del Río Navarro B.E., Berber Eslava A., Sienna Monge J.J.L. Relationship among obesity, asthma and pulmonary function. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2011;68(3):171-183.
195. Medina-Remón, A., Kirwan, R., Lamuela-Raventós, R. M., & Estruch, R. (2017). Dietary patterns and the risk of obesity, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular diseases, asthma, and neurodegenerative diseases. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 58(2), 262–296.
196. Castro-Rodriguez, J. A., Garcia-Marcos, L., Alfonseda Rojas, J. D., Valverde-Molina, J. and Sanchez-Solis, M. (2008). Mediterranean diet as a protective factor for wheezing in preschool children. *J. Pediatr.* 152:823–828, 828.
197. Crocker MK, Yanovsky JA. Pediatric obesity: etiology and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2009;38:525-548.
198. Mebrahtu TF, Feltbower RG, Greenwood DC, Parslow RC. Childhood body mass index and wheezing disorders: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 26(1):62–72 (2015).
199. Sin DD, Jones RL, Man SF. Obesity is a risk factor for dyspnea but not for airflow obstruction. *Arch Intern Med* 2002;162:1477-1481.
200. Salome CM, King GG, Berend Norbert. Physiology of obesity and effects on lung function. *J Appl Physiol* 2010;108:206-211.
201. Chlif M, Keochkerian D, Mourlhon C, Choquet D, Ahmadi S. Non-invasive assessment of the tension-time index of inspiratory muscles at rest in obese male subjects. *Int J Obs (Lond)* 2005;29:1478-1483.
202. Del Rio-Navarro B, Cisneros-Rivero M, Berber-Eslava A, Espínola-Reyna G, Sienna-Monge J. Exercise induced bronchospasm in asthmatic and non- asthmatic obese children. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2000;28:5-11.
203. Beuther D, Sutherland R. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:661-666.
204. Del-Rio-Navarro BE, Fanghänel G, Berber A, Sánchez-Reyes L, Estrada-Reyes E, Sienna-Monge J. The relationship between asthma symptoms and anthropometric markers of overweight in a Hispanic population. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2003;13:118-123.
205. Gold DR, Damokosh AI, Dockery DW, Berkey CS. Body-mass index as a predictor of incident asthma in a prospective cohort of children. *Pediatr Pulmonol* 2003;36:514-521.

206. Gilliland FD, Berhane K, Islam T, McConnell R, Gauderman WJ, Gilliland SS, et al. Obesity and the risk of newly diagnosed asthma in school-age children. *Am J Epidemiol* 2003;158:406- 415.
207. Mannino DM, Mott J, Ferdinands JM, Camargo CA, Friedman M, Greves HM, et al. Boys with high body masses have an increased risk of developing asthma: findings from the National Longitudinal Survey of Youth (NLSY). *Int J Obes (Lond)* 2006;30:6-13.
208. Brenner JS, Kelly CS, Wenger AD, Brich SM, Morrow AL. Asthma and obesity in adolescents: is there an association? *J Asthma* 2001;38:509-515.
209. Guerra S, Sherrill DL, Bobadilla A, Martinez FD, Barbee RA. The relation of body mass index to asthma, chronic bronchitis, and emphysema. *Chest* 2002;122:1256-1263.
210. Flaherman V, Rutherford GW. A meta-analysis of the effect of high weight on asthma. *Arch Dis Child* 2006;91:334-339.
211. Khan D. Allergic rhinitis and asthma: Epidemiology and common pathophysiology, *Allergy Asthma Proc* 35:357–361, 2014.
212. Togias A. Unique mechanistic features of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 105:S599–S604, 2000.
213. Sibbald B, and Rink E. Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis: Clinical presentation and medical history. *Thorax* 46: 895–901, 1991.
214. Settipane RJ, Hagy GW, and Settipane GA. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: A 23-year follow-up study of college students. *Allergy Proc* 15:21–25, 1994.
215. Huovinen E, Kaprio J, Laitinen LA, and Koskenvuo M. Incidence and prevalence of asthma among adult Finnish men and women of the Finnish Twin Cohort from 1975 to 1990, and their relation to hay fever and chronic bronchitis. *Chest* 115:928–936, 1999.
216. Lombardi C, Passalacqua G, Gargioni S, et al. The natural history of respiratory allergy: A follow-up study of 99 patients up to 10 years. *Respir Med* 95:9–12, 2001.
217. Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, et al. Perennial rhinitis: An independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: Results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 104:301–304, 1999.
218. Chawes BL, Bonnelykke K, Kreiner-Moller E, and Bisgaard H. Children with allergic and nonallergic rhinitis have a similar risk of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 126:567–573.e1–8, 2010.

219. Bernstein JA, Levin LS, Al-Shuik E, and Martin VT. Clinical characteristics of chronic rhinitis patients with high vs low irritant trigger burdens. *Ann Allergy Asthma Immunol* 109: 173–178, 2012.
220. Lundback B. Epidemiology of rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy* 28(suppl 2):3–10, 1998.
221. Weidinger S. Et al. Atopic dermatitis. *Nature Reviews Disease Primers* volume 4, Article number: 1 (2018).
222. Liu AH, Martinez FD, Taussig LM. Natural history of allergic diseases and asthma. In: Leung DYM, Sampson HA, Geha RS, Szeffler SJ, editors. *Pediatric allergy: principles and practice*. Philadelphia: Elsevier; 2003. p. 10-22.
223. Spergel JH, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:S118-27.
224. Illi S., von Mutius E., Lau S., Nickel R., Gruber C., Niggemann B., et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:925-31.
225. Van der Hulst A.E., Klip H., Brand P.L. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:565-9.
226. Werfel, T. et al. Exacerbation of atopic dermatitis on grass pollen exposure in an environmental challenge chamber. *J. Allergy Clin. Immunol.* 136, 96–103 (2015).
227. Ferreira, M. A. et al. Shared genetic origin of asthma, hay fever and eczema elucidates allergic disease biology. *Nat. Genet.* 49, 1752–1757 (2017).
228. Del Río-Navarro B.E., Hidalgo-Castro E.M., Sienna-Monge J.J.L. Asthma. *Bol Med Hosp Infant Mex.* Vol. 66, enero-febrero 2009.
229. Ellwood P, Asher MI, Billo NE, Bissell K, Chiang CY, Ellwood EM, Elsony A, et al. The Global Asthma Network rationale and methods for Phase I global surveillance: prevalence, severity, management and risk factors. *Eur Respir J.* 2017 Jan 11;49(1). pii: 1601605.
230. Arruda L.K., Sole D., Baena-Cagnanic C.E., Naspitz C.K., Risk factors for asthma and atopy. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2005, 5:153–159.
231. Toskala E., Kennedy D.W., Asthma risk factors. *Asthma risk factors. Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5:S11–S16.
- 232: Anderson SD. Indirect challenge tests: airway hyper-responsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest.* 2010;138(2 Suppl):25S-30S.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

En este estudio utilizamos un instrumento basado en datos auto-informados, lo cual condiciona que los datos no puedan ser verificados, teniendo la posibilidad de sesgo sobre todo por la memoria selectiva y el sesgo de exageración en el cual el paciente o familiar pueden señalar eventos como más significativos de lo que realmente fueron.

Por otro lado, los cuestionarios son una herramienta útil para investigar síntomas y diagnóstico de asma, sin embargo el auto reporte puede llevar a un sobre diagnóstico. Lo ideal sería contar con pruebas que demuestren objetivamente la obstrucción del flujo aéreo y su reversibilidad.

ANEXOS

Anexo I. Tablas.

Tabla No. 1. Factores asociados con mayor frecuencia a asma reportados en la literatura.

Factor de Riesgo	OR (Intervalo de confianza 95%)	Referencia
Predisposición genética		
- Historia familiar de asma	1.02 (0.86-1.19) 2.12 (1,76-2,54) 13.29 (8.77 - 20.14)	Linehan y cols. (2009) ⁴¹ Costa Bessa y cols. (2014) ⁶² Davoodi P. et. al (2015) ⁶³
- Atopia	1.81 (1.38-2.38)	Linehan y cols. (2009) ⁴¹
- Padre asmático	11.82	Davoodi P. et. al (2015) ⁶³
- Madre asmática	10.23 2.20 (1.41-3.42)	Davoodi P. et. al (2015) ⁶³ Aranda y cols. (2016) ⁶⁴
- Hermano asmáticos	3.02 (1.67-5.45)	Aranda y cols. (2016) ⁶⁴
Disparadores comunes asmáticos		
- Ácaro	4.8 3.0 (1.1-7.9) (asma a los 7 años) 5.0 (1.5-16.4) (sibilancias tardías)	Sporik et. al. (1990) ⁹ Celedon et.al. (2007) ⁶⁸ Celedon et.al. (2007) ⁶⁸
-Contaminación del aire	Un aumento de 17.5 µg/m ³ en el promedio móvil de 8 horas de los niveles de PM2.5 (rango intercuartil) se asoció	Barraza A. et. al. (2008) ⁷⁷

	con un aumento de 1.08-ppb en FeNO [95% intervalo de confianza (IC), 1.01–1.16] y un aumento de 1,07 pg/ ml de IL-8 (IC del 95%: 0,98 a 1,19) en niños asmáticos y un aumento de 1,16 pg/ ml de IL-8 (IC del 95%, 1,00 a 1,36) en niños no asmáticos	
- Metales pesados	Plomo 1.08 (1.00-1.16) Plomo/asma en 6-11 años 1.24 (1.08-1.42) Plomo/ sibilancias actuales en 6-11 años 1.19 (1.04-1.38) Mercurio/ sibilancias actuales 0.95 (0.90-0.99)	Wu KG y cols. (2018) ⁸³
- Humo de leña	1.11 (1.02-1.20)	Bui S. et. al. (2013) ⁹⁴
- Camiones	1.26 (1.01- 1.57) 1.80 (1.09-2.96) Aumento de 30.6 intersecciones/ km2 de rango intercuartil se asoció con sibilancias en los 12 meses anteriores: 1.26 (1.01- 1.57) Mayor proximidad a la carretera: - 1.26 (0.98- 1.62)	Patel y cols. (2011) ⁸⁸ Bui S. et. al. (2013) ⁹⁴ Patel y cols. (2011) ⁸⁸ Patel y cols. (2011) ⁸⁸ Esposito S. et. al. (2014) ⁸⁹

	- 1.79 (1.13-2.84)	
	Mayor densidad de la carretera 1.19 (0.99-1.43)	
- Áreas verdes	0.50 (0.31 -0.80)	Esposito S. et. al. (2014) ⁸⁹
-Moho y humedad	Niveles de $\geq 30\ 000$ CFU/m ² : - En la habitación: 2.6 (1.03–6.43) - En el colchón: 3.0 (1.11–8.00) - En ambos sitios: 3.7 (1.22–11.10)	Oluwole O. et al. (2017) ¹⁰⁰
	Sibilancias en el primer año de vida: 1.25.	Costa Bessa y cols. (2014) ⁶²
Animales		
- Gato alguna vez	5.5 (3.5- 8.7)	Plaschke P. et. al (1999) ¹⁰¹
	6.2 (2.2-17.6)	Sporik et. al. (1995) ¹⁰³
	2.25 (0.88- 5.79)	Tunncliffe W.S. et. al. (1999) ¹⁰²
	2.08 (1.07– 4.05)	Ritz BR. et. al. (2002) ¹⁰⁴
	Sibilancias a los 5 años: 4.99 [1.32, 18.95])	Almqvist C. et. al. (2010) ¹⁰⁷
	3.24 (1.31- 7.99)	Simoneti et. al. (2018) ¹¹⁰
- Gato en el primer año de vida	Sibilancias actuales: 1.88 (1.33- 2.68) y asma 1.74 (1.10-2.78)	Lombardi E. et. al. (2010) ¹⁰⁶

	Riesgo de sensibilización: 0.50 (0,28- 0,88)	Almqvist C. et. al. (2010) ¹⁰⁷
	Sibilancias a los 5 años: 1.0 (referencia)	Almqvist C. et. al. (2010) ¹⁰⁷
- Gato durante el periodo prenatal	0.6 (0.4–1.0)	Kerkhof et. al. (2005) ¹⁰⁵
- Perro alguna vez	FVC –3.61 (6.62 a -0.60)	Simoneti et. al. (2018) ¹¹⁰
- Perro en los primeros 12 meses de vida	Riesgo de sensibilización: 0.50 (0,28- 0,88)	Almqvist C. et. al. (2010) ¹⁰⁷
	Escolares: 0.87 (0,81- 0,93)	Fall T. et. al. (2015) ¹²³
	≥ 3 años: 0,90 (0,83- 0,99)	Fall T. et. al. (2015) ¹²³
	< 3 años: 1,03 (1.00- 1,07)	Fall T. et. al. (2015) ¹²³
	Perros hembras: 0,84 (0,74 a 0,95)	Fall T. et.al. (2018) ¹²³
	≥ 2 perros: 0.79 (0.65 a 0.95)	Fall T. et.al. (2018) ¹²³
- Perro durante el periodo prenatal	0.5 (0.2–1.0)	Kerkhof et. al. (2005) ¹⁰⁵
- Animales de granja en los primeros 12 meses de vida (contacto regular)	Sibilancias: 0.97 (0.75- 1.26)	Johannes Ege y cols. (2006) ¹¹²
	Asma: 0.94 (0.75-1.19).	Johannes Ege y cols. (2006) ¹¹²
	Sensibilización atópica: 0.54 (0.32-0.92)	Johannes Ege y cols. (2006) ¹¹²
	Asma en escolares: 0,48 (0,31- 0,76)	Fall T. et. al. (2015) ¹²³

	Asma en preescolares: 0,69 (0,56- 0,84)	Fall T. et. al. (2015) ¹²³
- Exposición actual a animales de granja	Sibilancias: 0.88 (0.65-1.19)	Johannes Ege y cols. (2006) ¹¹²
	Asma: 0.82 (0.62-1.09)	Johannes Ege y cols. (2006) ¹¹²
	Consumo de leche de granja/ asma: 0.76 (0.59-0.99)	Johannes Ege y cols. (2006) ¹¹²
	Consumo de leche de granja/ Sibilancias: 0.77 (0.58-1.02)	Johannes Ege y cols. (2006) ¹¹²
	Sensibilización atópica: 0.77 (0.49-1.22),	Johannes Ege y cols. (2006) ¹¹²
- Animales de granja en el periodo prenatal	Sensibilización atópica: 0.58 (0,39- 0,86)	Johannes Ege y cols. (2006) ¹¹²
	Sibilancias: 0.76 (0.54-1.07)	Johannes Ege y cols. (2006) ¹¹²
	Asma: 0.86 (0.63-1.16)	Johannes Ege y cols. (2006) ¹¹²
	0,36 (0.25-0.51)	Johannes Ege y cols. (2006) ¹¹²
Infecciones de vías respiratorias		
- Neumonía	Sibilancias ocasionales: 3,02 (2,43- 3,76)	Costa Bessa y cols. (2014) ⁶²
	Sibilancias ocasionales: 3.10 (1.68-5.73) Sibilancias recurrentes: 4.06 (2.87- 5.74)	Aranda y cols. (2016) ⁶⁴
- Hospitalización por	Sibilancias ocasionales:	Aranda y cols. (2016) ⁶⁴

neumonía	2.88 (1.26-6.56)	
- Infecciones recurrentes de vías superiores	Sibilancias ocasionales: 1,87 (1,25-2,81) Sibilancias recurrentes: 5.34 (3.83- 7.45)	Aranda y cols. (2016) ⁶⁴
	≥ 6 episodios: 2,38 (1,91- 2,97) ≥ 6 episodios/ Sibilancias recurrentes: 2.07 (1.43- 3.00)	Costa Bessa y cols. (2014) ⁶²
- IVAS En los primeros 12 meses de edad	2.72 (1.8- 4.2) 1.92 (1.39- 2.67)	Aranda y cols. (2016) ⁶⁴
	1.51 (1.47 a 1.51)	Montgomery S. et. al. (2013) ¹³²
	< 28 sdg: 2.22 (1.59 a 3.09)	Montgomery S. et. al. (2013) ¹³²
- Rinovirus	3.3 (1.5- 7.1)	Rubner FJ. et. al. (2017) ¹³³
- Virus sincitial respiratorio	1.0 (0.4- 2.3)	Rubner FJ. et. al. (2017) ¹³³
- Bronquiolitis	Ambulatorios: 1.86 (1.74-1.99)	Carroll K.N. et. al. (2009) ¹³⁰
	Urgencias: 2.41 (2.21- 2.62)	Carroll K.N. et. al. (2009) ¹³⁰
	Hospitalizados: 2.82 (2.61-3.03)	Carroll K.N. et. al. (2009) ¹³⁰
	Niños: 13.55 (8.87- 20.71)	Lin HW. et. al. (2012) ¹³¹
Humo de tabaco ambiental		
- En el periodo prenatal	1.85 (1.35-2.53)	Abreo A. et. al. (2018) ¹³⁸

- Durante el primer año de vida	1.99 (1.15 a 3.45)	Arshad et. al. (2005) ¹⁴⁰
	1.32 (1.23- 1.42)	Tinuoye O. et. al. (2013) ¹⁴⁴
- Exposición en los últimos 12 meses	1.25 (1.21–1.30)	Vork K.L. et. al. (2007) ¹⁴²
- Tabaquismo materno	2.2 (1.4- 3.1)	Delpisheh et. al. (2007) ¹⁴¹
Antibióticos		
- En los primeros 12 meses de vida	1,60 (1.48– 1.73)	Metsälä J. et. al. (2015) ¹⁴⁸
	2.18, IC 95%: 1.04-4.60	Ahmadizar F. et. al. (2017) ¹⁵⁶
	1.27 (1.12-1.43)	Abreo A. et. al. (2018) ¹³⁸
	2.36 (1.25–4.47)	Morata-Alba et. al. (2019) ¹⁷⁰
	Cefalosporinas: 1.79 (1.59–2.01)	Metsälä J. et. al. (2015) ¹⁴⁸
	Sulfonamidas y trimetoprim: 1.65 (1.34–2.02)	Metsälä J. et. al. (2015) ¹⁴⁸
	Macrólidos: 1.61 (1.46–1.78)	Metsälä J. et. al. (2015) ¹⁴⁸
	Amoxicilina: 1.46 (1.35–1.58)	Metsälä J. et. al. (2015) ¹⁴⁸
- Durante el periodo prenatal	1.31 (1.21–1.42)	Metsälä J. et. al. (2015) ¹⁴⁸
	1.46 (1.30– 1.64)	Metsälä J. et. al. (2015) ¹⁴⁸
	1.20 (1.13-1.27)	Abreo A. et. al. (2018) ¹³⁸
	Penicilinas de amplio espectro: 1.23, (1.10–1.37)	Metsälä J. et. al. (2015) ¹⁴⁸

	Macrólidos 1.28, (1.07–1.53)	Metsälä J. et. al. (2015) ¹⁴⁸
	Fenoximetilpenicilina 1.27, (1.01–1.59)	Metsälä J. et. al. (2015) ¹⁴⁸
	Tetraciclinas 1.32 (0.92–1.90)	Metsälä J. et. al. (2015) ¹⁴⁸
	Sulfonamidas y trimetoprim 1.38 (0.74–2.56)	Metsälä J. et. al. (2015) ¹⁴⁸
	Fluoroquinolonas 1.62 (0.72–3.66)	Metsälä J. et. al. (2015) ¹⁴⁸
Paracetamol		
- En los primeros 12 meses de edad	1.69 (1.23- 2.34)	Barragán-Meijueiro M.M. et. al. (2006) ¹⁶¹
	1.47 (1.36 a 1.56)	Beasley et al. (2008) ¹⁶²
	1.47 (1.36- 1.56)	Etminan M. et. al. (2009) ¹⁶³
	1.18 (1.00- 1.39)	Lowe et al. (2010) ¹⁶⁴
	1.78 (0,75- 4,21)	Wickens K. et. al. (2011) ¹⁶⁶
	2.04 (1.79- 2.31)	González-Barcala et al. (2013) ¹⁶⁷
	2.9 (1.8- 4.5)	Muc M. et. al. (2013) ¹⁶⁸
	1.66 (1.58- 1.74)	Wang JY et. al. (2013) ¹⁶⁹
	1.47 (1.36-1.56)	Abreo A. et. al. (2018) ¹³⁸
- En el último año de vida:	Último año de vida: 3.3 (1.54 a 7.18)	Barragán-Meijueiro MM. et. al. (2006) ¹⁶¹
	Último año de vida: 1.60 (1.48 a 1.74)	Etminan M. et. al. (2009) ¹⁶³
	Último año de vida/	Gonzalez-Barcala FJ

	sibilancias alguna vez: 3.32; (2.51- 4.41)	(2013) ¹⁶⁷
	Último año de vida/ asma: 2.12 (1.68- 2.67)	Gonzalez-Barcala FJ (2013) ¹⁶⁷
	Sibilancias tempranas: 2.27 (1.98- 2.62)	Rusconi F. et. al. (2011) ¹⁶⁵
	Sibilancias persistentes: 1.77 (1.49- 2.10)	Rusconi F. et. al. (2011) ¹⁶⁵
- En el periodo prenatal	1.28 (1.13-1.39)	Abreo A. et. al. (2018) ¹³⁸
	1.28 (1.16 a 41)	Etminan M. et. al. (2009) ¹⁶³
	Sibilancias: 1.50 (1.10 a 2.05)	Etminan M. et. al. (2009) ¹⁶³
Prematurez		
	1.81 (0.99- 3.31)	Matheson M.C. y cols. (2017) ¹⁷²
	1.64 (1.45- 1.84)	Zhang y cols. (2011) ¹⁷¹
Lactancia materna		
	0.52 (0.27- 0.98)	Burr M.L. et. al. (1993) 179
	0,70 (0,60 a 0,81)	Gdalevich et al. (2001) ¹⁸³
	0.88 (0.82, 0.95)	Lodge C.J. et. al. (2014) ¹⁷⁵
	0.88 (0.82-0.95)	Abreo A. et. al. (2018) ¹³⁸
	0.65 (0.51, 0.82) (0-2 años)	Dogaru et al. (2014) ¹⁸²
	0.79 (0.70- 0.88). (3-6 años)	Dogaru et al. (2014) ¹⁸²
	> 3 meses: 0.59 (0.50- 0.70). (0-2 años)	Dogaru et al. (2014) ¹⁸²

	>6 meses: 0.90 (0.84, 0.97)	Lodge C.J. et. al. (2014) ¹⁷⁵
	> 6 meses: 0.61 (IC95% 0.50- 0.74). (0-2 años)	Dogaru et al. (2014) ¹⁸²
	> 6 meses: 0.45 (0.30-0.69).	Dogaru et al. (2014) ¹⁸²
	Exclusiva: 0,83 (0,76-0,92) (2 años)	Silvers et. al. (2012) ¹⁸⁰
	Exclusiva: 0.88 (0.80-0.96) (3 años)	Silvers et. al. (2012) ¹⁸⁰
	Exclusiva: 0,89 (0,82-0,97) (4 años)	Silvers et. al. (2012) ¹⁸⁰
	Exclusiva: 0,88 (0,80-0,95) (5 años)	Silvers et. al. (2012) ¹⁸⁰
	Exclusiva > 6 meses: 0.71 (0.53- 0.94)	Dogaru et al. (2014) ¹⁸²
	Países desarrollados: 0,87 (0,78-0,97)	Nagel G. et. al.(2009) ¹⁸¹
	Países desarrollados: 0.90 (0.83, 0.97)	Lodge C.J. et. al. (2014) ¹⁷⁵
	Países en vías de desarrollo: 0,80 (0,68-0,94)	Nagel G. et. al. (2009) ¹⁸¹
	Países en vías de desarrollo: 0.78 (0.70, 0.88).	Lodge C.J. et. al. (2014) ¹⁷⁵
	Sibilancias no atópicas en países en vías de desarrollo: 0,69 (0,53 a 0,90)	Nagel G. et. al. (2009) ¹⁸¹
Cesárea		

	1.16 (1.14– 1.19)	Huang L. et al. (2015) ¹⁸⁶
	2.18 (1.27-3.73)	Sevelsted A. et. al. (2016) ¹⁸⁷
	1.58 (1.17-2.13)	Chu S. et. al. (2017) ¹⁸⁸
	1.16 (1.14-1.29)	Abreo A. et. al. (2018) ¹³⁸
	1.483 (1.013- 21.71)	Boker F. et. al. (2019) ¹⁸⁹
Obesidad		
	2.2	Gold y cols. (2003) ²⁰⁵
	2.4	Mannino y cols. (2006) ²⁰⁷
	1.5 (1.2-1.8)	Flaherman y Rutherford (2006) ²¹⁰
	1.5 (1.27-1.80)	Beuther y Sutherland (2007) ²⁰³
	Dieta mediterránea mujeres: 0.69 (0.54-0.89)	Medina et. al. (2017) ¹⁹⁵
	Dieta mediterránea hombres: 0.68 (0.53 – 0.89)	Medina et. al. (2017) ¹⁹⁵
	Dieta mediterránea: 0.54 (0.33- 0.88)	Castro-Rodríguez (2008) ¹⁹⁶
Rinitis alérgica		
	Perenne: 3.12	Sibbald B. et. al. (1991) ²¹³
	Perenne y estacional: 4.48	Sibbald B. et. al. (1991) ²¹³
	No alérgica: 11.6	Leynaert B. et. al. (1999) ²¹⁷
	1.09 (0.9-1.32)	Abreo et. al (2018) ¹³⁸
Dermatitis atópica		
	1.94 (1.22- 3.06)	Illi S. et. al. (2004) ²²⁴

	3.04 (2.05- 4.51)	Arshad et. al. (2005) ¹⁴⁰
	2.14 (1.67-2.75)	Van der Hulst et. al. ²²⁵ (2007) ²²⁵
Tratamiento para sibilancias en el primer año de vida		
	Historia familiar de asma/ tratamiento: 2.2 (1.66-2.92)	Linehan y cols. (2009) ⁴¹
	Sibilancias en el primer año de vida/ sibilancias recurrentes: 1.83 (1.75-3.75)	Costa Bessa y cols. (2014) ⁶²

Tabla No. 3. Factores asociados a prevalencia acumulada de sibilancias alguna vez en la vida (WHEZEV) en 4 centros de la República Mexicana.

Factor asociados	OR	(Intervalo de confianza 95%)
De riesgo		
Rinitis alérgica alguna vez en la vida	2.8720	(2.6512- 3.1112)
Erupción en la piel alguna vez en la vida	1.5434	(1.3662- 1.7437)
Exposición prenatal al paracetamol	1.1320	(1.0779- 1.1889)
Duración de lactancia materna (más de 6 meses)	1.1526	(1.0931- 1.2153)
Infecciones de vías respiratorias (de bronquios, bronquitis o bronconeumonía) en el primer año de vida	1.5920	(1.5144- 1.6736)
Neumonía o bronconeumonía alguna vez en la vida	3.4349	(2.9096- 4.0552)
Exposición al humo de tabaco durante el primer año de vida	1.3896	(1.2712- 1.5189)
Tratamiento para sibilancias en el primer año de vida	3.3770	(2.9743- 3.8344)
Cambios en el hogar para prevenir síntomas respiratorios	2.7955	(2.5421- 3.0741)
Familiares directos con asma	1.8349	(1.6670- 2.0198)
Protectores		
Lactancia materna exclusiva por más de 6 meses	0.9103	(0.8728- 0.9493)
Hermanos alérgicos	0.7204	(0.6351- 0.8171)

Tabla No. 4. Factores asociados a prevalencia actual de sibilancias en los últimos 12 meses de vida (WHEZ12) en 4 centros de la República Mexicana.

Factor asociados	OR	(Intervalo de confianza 95%)
De riesgo		
Rinitis alérgica alguna vez en la vida	1.647	(1.399- 1.939)
Rinitis alérgica en los últimos 12 meses	2.729	(2.319- 3.212)
Erupción en la piel en los últimos 12 meses	1.605	(1.398- 1.842)
Sibilancias en el primer año de vida	2.633	(2.382- 2.910)
Cambios en la casa para prevenir síntomas respiratorios	2.678	(2.423- 2.959)
Contaminación ambiental por el paso de camiones en la calle donde vive	1.092	(1.045- 1.141)
Familiares directos con asma	1.565	(1.420- 1.725)
Exposición a paracetamol en el último año de vida	1.655	(1.525- 1.797)
Protectores		
Número de veces a la semana que se realiza actividad física suficiente para agitar la respiración	0.753	(0.708- 0.801)

Tabla No. 5. Factores asociados al diagnóstico médico de asma (ASTHDOC) en 4 centros de la República Mexicana

Factor asociados	OR	(Intervalo de confianza 95%)
De riesgo		
Rinitis alérgica alguna vez en la vida	2.467	(1.946- 3.127)
Rinitis alérgica en los últimos 12 meses	2.090	(1.670- 2.614)
Prematurez	1.395	(1.162- 1.675)
Exposición al humo de tabaco durante el primer año de vida	1.640	(1.401- 1.921)
Sibilancias durante el primer año de vida	2.008	(1.660- 2.428)
Tratamiento para sibilancias durante el primer año de vida	1.452	(1.185- 1.779)
Neumonía o bronconeumonía alguna vez en la vida	1.557	(1.271- 1.908)
Cambios en el hogar para prevenir síntomas respiratorios	5.150	(4.433- 5.983)
Familiares directos con asma	1.484	(1.280- 1.721)
Protector		
Exposición prenatal a paracetamol	0.839	(0.766- 0.920)

Anexo II. Cuestionario para Escolares de 6-7 años

MUCHAS GRACIAS POR TU COLABORACION

APOYANDO A LA INVESTIGACION

Avalado por



COMEDIA
Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas
en Inmunología Clínica y Alergia

EMPRAEAP

Estudio Mexicano de Prevalencia de Asma
y Enfermedades Alérgicas en Pediatría

*Cuestionario para niños de 6 - 7 años
(Para ser llenado por madre, padre o tutor)*

Lea cuidadosamente cada pregunta antes de contestar y marque la respuesta correcta. NO DEJE PREGUNTAS SIN CONTESTAR

Nombre del Alumno (a): _____

Nombre de la Escuela: _____

Edad del Alumno (a): _____ años

Fecha de nacimiento del estudiante (día/mes/año): ____/____/____

Género: 1= Hombre 2= Mujer

Peso: _____ Kg. Talla: _____ cm.

*Perímetro Abdominal: _____ cm

Tipo de Cuestionario:

Centro:

Código de la escuela:

Folio:

Folio A1:

Folio A2:

Fecha (día/mes/año): ____/____/____

Para ser llenado por el encuestador

Preguntas: 1 - 17.5 SOBRE LA RESPIRACION DE SU HIJO

1. **ALGUNA VEZ** ¿Su hijo ha tenido tos con sibilancias o silbido en el pecho?

Si No

Si su respuesta fue "NO", pase a la pregunta 7.

2. ¿Qué edad tenía su hijo cuando empezó con sibilancias o silbido en el pecho?

Menos de 1 año 1 a 2 años
 3 a 4 años 5 a 6 años
 Más de 6 años

3. **EN LOS ÚLTIMOS 12 MESES**, ¿Su hijo ha tenido tos sibilancias o silbido de pecho?

Si No

Si su respuesta fue "NO", por favor pasa a la pregunta 7.

4. **EN LOS ÚLTIMOS 12 MESES**, ¿Cuántos cuadros de tos con sibilancias o silbido del pecho ha tenido su hijo?

Ninguno 1 a 3 4 a 12 Más de 12

5. **EN LOS ÚLTIMOS 12 MESES**, ¿Cuántas veces en promedio, se ha despertado su hijo por un cuadro de tos o sibilancias o silbido de pecho?

Nunca
 Una noche por semana
 2 o más noches por semana

6. **EN LOS ÚLTIMOS 12 MESES**, ¿Su hijo ha tenido tos con sibilancias y silbido tan intenso que al hablar tuviera que tomar aire entre una palabra y otra?

Si No

7. ¿Le han dicho que su hijo tiene asma? Si No

Si su respuesta fue "NO", pase a la pregunta 16.

8. ¿El asma de su hijo ha sido diagnosticado por un doctor?

Si No

9. ¿Tiene usted un plan por escrito para el tratamiento del asma de su hijo y sabe que hacer en caso de presentar síntomas?

Si No

10. **EN LOS ÚLTIMOS 12 MESES**, ¿Su hijo ha usado algún medicamento inhalado (spray, nebulización) para ayudar en caso de tos con dificultad para respirar, sibilancias o silbido de pecho?

Si No

Si su respuesta fue "NO", pase a la pregunta 11.

1

10A. **EN LOS ÚLTIMOS 12 MESES**, Marque con una cruz que tan frecuente ha usado su hijo los medicamentos inhalados enlistados a continuación.

Nota: Puede marcar más de uno.

Tipo de medicamento	Sólo cuando se necesita	Menos de una semana	Diario
Salbutamol o ventolin			
Salbutamol con ipratropio o Combivent			
Beclometasona, Qvar o Mizraba			
Ciclesonida o Alvesco			
Fluticasona o Flixotide			
Budesonida, Pulmicort o Jagodi			
Formoterol con budesonida o Symbicort o Vannair			
Salmeterol con fluticasona o Seretide o Lasfligen o Flixovent			
Formoterol con beclometasona o Innovalir			
Otros (anotar)			

No se:

11. **EN LOS ÚLTIMOS 12 MESES**, ¿Ha tomado su hijo algún medicamento (pastilla, cápsula, jarabe, gotas) para ayudar en caso de tos con dificultad para respirar, sibilancias o silbido de pecho? Sin haber tenido gripa o infección.

Si No

Si la respuesta es "NO", por favor pasa a la pregunta 12.

11A. **EN LOS ÚLTIMOS 12 MESES**, Marque con una cruz que tan frecuentemente su hijo ha usado estos medicamentos (tabletas, capsulas, pastillas, jarabes).

Tipo de medicamento	Sólo cuando se necesita	Menos de una semana	Diario
Montelukast (Singulair)			
Salbutamol (Aeroflux)			
Clembuterol (Mucovibrol)			
Teofilina (Aminoefedrison o Teolong)			
Prednisona (Meticorten)			
Prednisona (Meticorten o Fisopred)			
Dexametasona (Allin)			
Betametasona (Celestamine o Celestone)			
Otros (anotar)			

No se:

12. **EN LOS ÚLTIMOS 12 MESES**, ¿Cuántas veces ha tenido que llevar a su hijo al doctor de manera urgente por problemas por tos que haya ocasionado dificultad para respirar, sibilancias o silbido de pecho?

Ninguna
 1 a 3 veces
 4 a 12 veces
 Más de 12 veces

2

13. **EN LOS ÚLTIMOS 12 MESES**, ¿Cuántas veces ha tenido que llevar a su hijo a urgencias pero sin necesidad de quedarse internado por tos dificultad para respirar, sibilancias o silbido de pecho?

Ninguna
 De 1 a 3 veces
 De 4 a 12 veces
 Más de 12 veces

14. **EN LOS ÚLTIMOS 12 MESES**, ¿Cuántas veces ha tenido que internar a su hijo por problemas con su respiración que le haya ocasionado tos dificultad para respirar sibilancias o silbido en el pecho?

Ninguna
 De 1
 De 2
 Más de 2 veces

15. **EN LOS ÚLTIMOS 12 MESES**, ¿Cuántos días (o parte del día) ha faltado a la escuela por tos, dificultad para respirar, sibilancias o silbido de pecho?

Ninguna
 1 a 3
 4 a 12
 Más de 12 veces

16. **EN LOS ÚLTIMOS 12 MESES**, ¿Su hijo a tenido un cuadro de tos, sibilancias o silbido de pecho durante o después del ejercicio?

Si No

17. **EN LOS ÚLTIMOS 12 MESES**, ¿Ha tenido su hijo tos seca por la noche, que no sea por gripa o resfriado?

Si No

*17.1. **EN LAS ÚLTIMAS 4 SEMANAS**, ¿Tuvo su hijo durante el día tos con dificultad para respirar o sibilancias o silbido del pecho. MAS DE 2 DIAS POR SEMANA?

Si No

*17.2. **EN LAS ÚLTIMAS 4 SEMANAS**, ¿Se despertó su hijo en la noche por un cuadro de tos con sibilancias o silbido del pecho o dificultad para respirar. AL MENOS 1 VEZ POR SEMANA?

Si No

3

*17.3. **EN LAS ÚLTIMAS 4 SEMANAS**, ¿Tuvo que darle salbutamol, ventolin o combivent a su hijo por un cuadro de tos con dificultad para respirar o sibilancias o silbido de pecho. MAS DE 2 DIAS POR SEMANA?

Si No

*17.4. **EN LAS ÚLTIMAS 4 SEMANAS**, ¿Tuvo su hijo limitación de la actividad física o faltó a la escuela por un cuadro de tos con dificultad para respirar o sibilancias o silbido de pecho. AL MENOS 1 VEZ?

Si No

*17.5. **EN LAS ÚLTIMAS 4 SEMANAS**, ¿Tuvo necesidad de ir a urgencias o ser hospitalizado su hijo por un cuadro de tos con dificultad para respirar o sibilancias o silbido de pecho. AL MENOS 1 VEZ?

Si No

Preguntas 18 -25: SOBRE PROBLEMAS DE LA NARIZ QUE OCURREN CUANDO NO SE ESTA RESFRIADO O CON GRIPA

18. **¿ALGUNA VEZ EN SU VIDA**, Su hijo ha tenido estornudos muy frecuentes, escurrimiento nasal o nariz tapada sin estar resfriado o con gripa?

Si No

Si su respuesta es "NO", pasar a la respuesta 24

19. ¿Qué edad tenía su hijo cuando empezó con estornudos muy frecuentes, escurrimiento nasal o nariz tapada, sin estar resfriado o con gripa?

Menos de 1 año
 1 a 2 años
 3 a 4 años
 5 a 6 años
 Más de 6 años

20. **EN LOS ÚLTIMOS 12 MESES**, ¿Su hijo ha tenido estornudos muy frecuentes, escurrimiento nasal o nariz tapada SIN ESTAR RESFRIADO O CON GRIPA?

Si No

Si su respuesta es "NO", pasar a la pregunta 24

21. **EN LOS ÚLTIMOS 12 MESES**, ¿Los problemas de la nariz de su hijo (estornudos muy frecuentes, escurrimiento nasal o nariz tapada) se acompañan de comezón en la nariz?

Si No

22. **EN LOS ÚLTIMOS 12 MESES**, ¿Los problemas de la nariz de su hijo (estornudos muy frecuentes, escurrimiento nasal nariz tapada) se han acompañado de enrojecimiento, comezón en los ojos y lagrimeo?

Si No

4

23. EN LOS ÚLTIMOS 12 MESES. ¿Qué tanto han afectado la vida diaria de su hijo los estornudos frecuentes, escorrimiento nasal, nariz tapada y comezón de nariz?

Nada
 Poco
 Moderadamente
 Mucho

***23.1** En cuál o cuáles de los últimos 12 meses, se presentó en su hijo el cuadro de estornudos muy frecuentes, comezón en la nariz, escorrimiento de moco acuoso y obstrucción nasal? Se puede marcar más de un mes

Enero
 Febrero
 Marzo
 Abril
 Mayo
 Junio
 Julio
 Agosto
 Septiembre
 Octubre
 Noviembre
 Diciembre

24 ¿Alguna vez le han dicho que su hijo tiene rinitis alérgica?

Si No

Si su respuesta es "NO", pasar a la pregunta 25.1

25 ¿La rinitis alérgica fue diagnosticada por un médico?

Si No

Preguntas de 25.1 – 25.5: SOBRE PROBLEMAS RESPIRATORIOS DEL SUEÑO

EN LOS ÚLTIMOS 12 MESES:

***25.1** Ronca su hijo mientras duerme

Si No

***25.2** Durante el sueño ¿Su hijo (a) tiene dificultad o hace mucho esfuerzo para respirar?

Si No

***25.3** Durante el sueño su hijo (a) tiene periodos o pausas en que deja de respirar?

Si No

***25.4** ¿Le ha dicho un médico que su hijo tiene grandes las anginas?

Si No

5

Preguntas 26 a 33: SOBRE LA PIEL DE SU HIJO

26. ¿**ALGUNA VEZ**, ¿Su hijo ha tenido erupción en la piel con comezón que aparece y desaparece y dura por lo menos 6 meses?

Si No

Si su respuesta es "NO", pasar a la pregunta 32

27. **EN LOS ÚLTIMOS 12 MESES** ¿Su hijo ha tenido erupción en la piel con comezón?

Si No

Si su respuesta fue "NO", pasar a la pregunta 32

28 ¿Su hijo ha tenido erupción en la piel con comezón en cualquiera de los siguientes lugares: pliegues de los brazos, detrás de las rodillas, enfrente de los tobillos, entre los glúteos o alrededor del cuello, orejas u ojos?

Si No

***28.1** ¿En qué parte del cuerpo le salió a su hijo erupción en la piel con comezón? Puede marcar más de uno.

Pliegues de los codos
 Atrás de las rodillas
 Alrededor de los ojos
 En el cuello
 En los tobillos
 En las orejas
 En las nalgas
 En otro lugar

29. ¿A qué edad su hijo tuvo por primera vez erupción en la piel con comezón?

Antes de los 2 años
 2 a 4 años
 5 o más años

30. **EN LOS ÚLTIMOS 12 MESES** ¿Se le ha quitado por completo ó curado a su hijo la erupción en la piel con comezón?

Si No

31. **EN LOS ÚLTIMOS 12 MESES**, ¿Qué tan a frecuente se ha despertado su hijo por la noche debido a la comezón ocasionada por la erupción en la piel?

Nunca
 Una noche por semana
 Dos o más noches por semana

32 ¿Le han dicho alguna vez que su hijo tiene dermatitis atópica o neurodermatitis?

Si No

Si su respuesta fue "NO", pasar a la pregunta 34

33 ¿El diagnóstico de dermatitis atópica y neurodermatitis fue diagnosticado por un médico?

Si No

6

Preguntas 34 – 39: SOBRE EMBARAZO Y NACIMIENTO

34 ¿Qué tan frecuente, la madre del niño tomo paracetamol durante el embarazo de su hijo?

Nunca Al menos una vez en el embarazo
 Al menos una vez al mes Más frecuente
 No sé

35 ¿Tuvo la madre del niño contacto con animales de granja (borregos, caballos, cerdos, vacas, cabras) al menos una vez por semana durante el embarazo de su hijo?

Si No

36 ¿La madre del niño fumó durante el embarazo de su hijo?

Si No

***36.1** La mamá de su hijo tuvo contacto con algún fumador durante el embarazo de su hijo

Si No

37 ¿Había alfombra en la casa donde vivía la madre de su hijo durante su embarazo?. Marque con una cruz las opciones que sean necesarias.

En la sala
 En el dormitorio de la madre
 En otros cuartos
 Sin alfombra en la casa

38 ¿Su hijo fue prematuro? (nació 3 semanas o más antes de la fecha esperada)

Si No

***38.1** ¿Su hijo nació por cesárea?

Si No

Preguntas 40 – 50: SOBRE LOS PRIMEROS 12 MESES DE VIDA DE SU HIJO

39 ¿Cuál fue el peso de su hijo (a) cuando nació? _____ Kg

40 ¿Su hijo tomó leche materna en algún momento?

Si No

Si su respuesta fue "NO", pasar a la pregunta 41

40a ¿Por cuánto tiempo tomó leche materna su hijo?

Menos de 6 meses De 6 a 12 meses Más de 12 meses

40b ¿Cuánto tiempo tomó leche materna su hijo sin agregarle otros alimentos o líquidos a la dieta? (lactancia materna exclusiva)

Menos de 2 meses
 De 2 a 4 meses
 De 5 a 6 meses
 Más de 6 meses

40c. ¿ A que edad empezó a dar a su hijo (a) papillas (frutas o verduras) o alimentos diferentes a la leche?

Antes del 4o mes de vida
 Entre en 4 y 6o mes de vida
 Después del 6 mes de vida

7

41 EN LOS PRIMEROS 12 MESES DE VIDA, ¿Qué tipo de leche tomó su hijo principalmente? MARQUE CON UNA CRUZ SÓLO UNA OPCIÓN EN CADA COLUMNA.

Tipo de leche	De 1 a 6 meses	De 7 a 12 meses
Leche materna		
Formula infantil		
Leche entera pasteurizada (leche de caja, bote o bolsa) NO TETRAPAK		
Leche baja en grasa pasteurizada (leche de caja, bote o bolsa) NO TETRAPAK		
Leche en TETRAPAK		
Leche hervida, bronca		
Leche no hervida, bronca		
Leche de soya		
Leche de arroz		
Leche HA		
Leche de cabra		
Leche de almendra		
Ninguna de las previas		
Otras (anotar)		

42. **EN LOS PRIMEROS 12 MESES DE VIDA**, ¿ Su hijo tomó paracetamol o temprá para quitarle la fiebre?

Si No

43. **EN EL PRIMER AÑO DE VIDA**, ¿Cuántas infecciones de bronquios, bronquitis o bronconeumonía tuvo su hijo?

Ninguna
 1
 2 a 5
 6 o más

44. **EN LOS PRIMEROS 12 MESES DE VIDA**, ¿le dieron algún antibiótico a su hijo?

Si No

Si su respuesta fue "NO", pase a la pregunta 45

44A **EN LOS PRIMEROS 12 MESES DE VIDA**, ¿Cuántos tratamientos con antibiótico le dieron a su hijo?

1
 2 a 5
 6 o más

44B. **EN LOS PRIMEROS 12 MESES DE VIDA**, ¿Algún antibiótico que le dieron a su hijo fue para tratar una infección de los bronquios, bronconeumonía, bronquitis?

Si No

45. **EN LOS PRIMEROS 12 MESES DE VIDA**, ¿El niño tuvo en su habitación una cobija o tapete de piel de borrego?

Si No

8

***45.1. EN LOS PRIMEROS 12 MESES DE VIDA** ¿Tuvo contacto su hijo con fumadores?

Si No

46. **EN EL PRIMER AÑO DE VIDA DE SU HIJO** ¿Tuvieron gato en casa?

Si No

47. **EN EL PRIMER AÑO DE VIDA DE SU HIJO** ¿Tuvieron perro en casa?

Si No

48. **EN EL PRIMER AÑO DE VIDA DE SU HIJO** tuvo contacto regular con animales de granja (por lo menos 1 vez a la semana con vacas, cerdos, cabras, borregos.)

Si No

49. **DURANTE EL PRIMER AÑO DE VIDA** ¿Tuvo su hijo un cuadro de tos con sibilancias o silbido en el pecho?

Si No

50. **DURANTE EL PRIMER AÑO DE VIDA DE SU HIJO** ¿Fue tratado con medicamentos inhalados u orales para ayudarlo con cuadro de tos con sibilancias o silbido de pecho? (Cuando **NO** tenía resfriado o gripa)

Si No

Si respondió "NO", pasar a la pregunta 51

50a. Marca con una cruz que tan frecuente usó su hijo cada uno de los siguientes medicamentos **DURANTE SU PRIMER AÑO DE VIDA**

		Sólo cuando se necesitaba	Menos de una semana	Diario
INHALADOS (nebulización, spray)	Salbutamol o ventolin			
	Salbutamol con Ipratropio o Combivent.			
	Beclometasona, Qvar o Mizraba			
	Ciclesonida o Alvesco			
	Fluticasona o Flixotide			
VIA ORAL	Budesonida, Pulmicort o Jagodi			
	Salbutamol, Clenbuterol			
	Prednisolona, Meticortelone Fisopred, Betametasona, Celestamine, Celestone			
	Teofilina o Aminofedrison o Teolong			
	Montelukast, Singular, Everest, Senovital, Montipedia			
	Antibiótico			

9

Preguntas 51— 64: SOBRE ASPECTOS EN LA VIDA DE SU HIJO Y SU AMBIENTE

51. ¿Su hijo asistió a guardería cuando tenía menos de 3 años de edad?

Si No

51a. Si respondió Si. ¿A qué edad asistió por primera vez a la guardería? (conteste con número) _____ años _____ meses

52. ¿Su hijo asistió a la escuela (kínder, preescolar) cuando era mayor de 3 años?

Si No

52a. Si respondió Si. ¿A qué edad? (conteste con número) _____ años _____ meses

53. **¿CUÁNTAS VECES A LA SEMANA** realiza su hijo actividad física intensa, que sea suficiente para agitar su respiración?

Ocasionalmente o nunca
 1 a 2 veces por semana
 3 o más veces por semana

54. **DURANTE UNA SEMANA NORMAL DE 7 DÍAS**, ¿Cuántas horas al día (24 hrs), ve su hijo televisión? (Incluyendo películas o videos)

Menos de 1 hora
 1 a 3 horas
 3 a 5 horas
 Mas de 5 horas

55. **DURANTE UNA SEMANA NORMAL DE 7 DÍAS**, ¿Cuántas horas al día (24 hrs) usa su hijo la computadora (jugar videojuegos, tabletas o celular) o esta en internet (chatear, facebook, twitter, juegos o youtube)?

Menos de 1 hora
 1 a 3 horas
 3 a 5 horas
 Mas de 5 horas

*55.1 ¿Qué tipo de combustible se utiliza habitualmente en su casa **PARA COCINAR**?

Electricidad
 Gas (estufa de gas)
 Leña, carbón o petróleo
 Ninguno
 Otro (especifique por favor) _____

*55.2 ¿Qué tipo de combustible se utiliza habitualmente en su casa **PARA CALENTARSE**?

Electricidad
 Gas (calentador de gas)
 Leña, carbón o petróleo
 Ninguno
 Otro (especifique por favor) _____

10

56. ¿Alguna vez le han dicho que su hijo tiene neumonía o bronconeumonía?

Si No

57. ¿Su hijo tiene gemelo?

Si No

58. ¿Cuántos hermanos mayores tiene su hijo?

Numero: _____, poner 0 si no tiene hermanos mayores

59. ¿Cuántos hermanos menores tiene su hijo?

Numero: _____, poner 0 si no tiene hermanos menores

60. ¿Su hijo nació en México (país)?

Si No

60a. Si respondió NO, ¿En que país nació? _____

61. ¿Cuántos años ha vivido su hijo en México (país) ? _____

62. ¿De qué material es o fue el piso del cuarto de su hijo (a)? (Marque con una cruz las que sean necesarias)

	Nunca	En este momento	Durante el primer año de edad	En algún otro momento
Tapete de pared a pared				
Piso liso sin alfombra				
Piso liso con alfombra				
Piso de tierra				

63. ¿Usted realizó algún cambio en su casa para intentar prevenir tos, dificultad para respirar, silbidos o silbidos de pecho?

Si
 No
 Ninguna (no tiene esas enfermedades)

*63.1 ¿Hasta que año estudió la mamá de su hijo?

Primaria (completa o incompleta)
 Secundaria (completa o incompleta)
 Preparatoria (completa o incompleta)
 Universidad (completa o incompleta)
 Maestría (completa o incompleta)

11

64. En la calle donde vives, ¿Qué tan frecuentemente pasan camiones entre semana?

Nunca
 Rara vez
 Frecuentemente en el día
 La mayor parte del día

*64.1 ¿ALGUNO DE LOS PADRES O HERMANOS, tienen alguna enfermedad como bronquitis , asma, tos con sibilancias o silbido en el pecho , estornudos muy frecuentes, comezón en la nariz, moco acuoso, nariz tapada, enrojecimiento ocular, lagrimeo, comezón en ojos o ronchas con comezón?

Si No

Si respondió que "NO", pasa a la pregunta a la pregunta 64.3

*64.2 ¿Cuál miembro de la familia tiene alguno o varios de los problemas anteriores? Puedes marcar mas de uno

Papá
 Mamá
 Hermano (a)

*64.3 **ACTUALMENTE** ¿Su hijo tiene contacto con fumadores **DENTRO DE LA CASA**?

Si No

*64.4 Si contestó que si a la pregunta anterior ¿Quién fuma en casa (se puede marcar más de uno)?

Papá
 Mamá
 Hermanos
 Abuelos
 Otros

12

Preguntas 65 – 68: SOBRE LOS ÚLTIMOS 12 MESES DE VIDA DE SU HIJO

65. **EN LOS ÚLTIMOS 12 MESES**, Marca con una cruz que tan frecuentemente comes o bebes lo siguiente por favor, deja en blanco si no sabes que alimento es)

	Nunca o solo ocasionalmente	1 o 2 veces por sema-	La mayoría de los días
Carne (puerco, pollo, res, ternera, cordero, conejo)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pescado o mariscos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Frutas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Verduras cocidas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Verduras crudas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Legumbres (lentejas, frijol, garbanzo, chicharos, habas)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avena, cereales, trigo (que no sea pan)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pan o galletas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pasta (fideo, espagueti)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Arroz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Margarina (primavera y iberia, flex)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mantequilla (primavera, iberia, chipilo, lala, euro, Eugenia)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aceite de olivo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Leche con o sin sabor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yogurt, queso, yakult, crema	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Huevo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nueces, almendra, cacahuete	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Papa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dulces, golosinas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hamburguesas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pizza, hot dogs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Refrescos (Soda o gaseosa)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
*Tacos, tortilla, quesadilla (comida rápida)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
*Jugos industrializados (boling, jumex, del valle, frutsi)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
*Tortillas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

66. **EN LOS ÚLTIMOS 12 MESES**, ¿Han tenido gato en casa?

Si No

67. **EN LOS ÚLTIMOS 12 MESES**, ¿Han tenido perro en casa?

Si No

68. **EN LOS ÚLTIMOS 12 MESES**, ¿Qué tan frecuente le ha dado paracetamol (tempra, desenfriol) a su hijo para quitarle la fiebre?

- Nunca
- Al menos una vez al año
- Al menos una vez al mes

13

**GRACIAS POR SU APOYO AL COMPLETAR
ESTE CUESTIONARIO.**

AGRADECEMOS SU COMPROMISO.

**FAVOR DE REGRESAR EL CUESTIONARIO COMPLETO
AL MAESTRO (A) DE SU HIJO**

14

Anexo III. Consentimiento informado

COLEGIO MEXICANO DE PEDIATRAS ESPECIALISTAS EN INMUNOLOGIA CLINICA Y ALERGIAS (COMPEICIA)

POR FAVOR LEA COMPLETAMENTE ESTE DOCUMENTO.

Este documento es un Consentimiento Informado dirigido a los Padres de familia y/o tutores de niños de 6 a 7 años de edad, que estudian en Escuelas Primarias del Distrito Federal zona Norte a quienes se les invita a participar en el Estudio Nacional de Prevalencia de Asma y Enfermedades Alérgicas en Pediatría, al cual se realizará en diferentes ciudades y estados de la república mexicana y tiene como objetivo principal conocer cuál es la frecuencia de estas enfermedades en la población de esta grupo de edad, además conocer algunos factores asociados que pudieran aumentar el riesgo de padecer dichas enfermedades.

Para conocer la información anterior es necesario que usted Padre y/o Madre de familia o Tutor contesten un cuestionario, su participación en esta investigación será el tiempo necesario para contestar 50 preguntas sencillas del cuestionario que será enviado a su casa a través de su hijo. Una vez que ustedes llenen el cuestionario, favor de enviarlo nuevamente con su hijo a su escuela, después de esto, se procederá a pesar y medir a su hijo, con el propósito de evaluar su estado nutricional, este procedimiento lo realizará personal capacitado, se hará en el salón de clases para lo cual pedirá que se quiten solo los zapatos y en su caso la chamarra. El motivo por el cual su hijo fue seleccionado para participar es por tener la edad requerida para este estudio y además pertenecer a una escuela que fue seleccionada al azar en el Patrón de Escuelas Incorporadas a la Secretaría de Educación Pública. La decisión de participación de su hijo es totalmente voluntaria, ustedes y su hijo pueden elegir entre participar o no, si ustedes eligen no participar esto no tendrá ninguna consecuencia negativa ni en la escuela ni en la atención médica que se brinda a su hijo, también si durante el curso de la investigación ustedes deciden no participar su decisión será respetada sin consecuencias negativas. Dadas las características del estudio, no existen riesgos, ni efectos secundarios ni ningún tipo de malestar para su hijo(a). Este estudio será de beneficio para la sociedad en general ya que podremos saber cuál es la frecuencia de las enfermedades alérgicas en escolares en nuestra población, su relación con el estado nutricional, su relación con el género, con alimentación, con estilo de vida, contacto con mascotas y/o animales de granja, tabaquismo pasivo, número de miembros en la familia, ingestión de paracetamol o antibióticos. Dado que se realizará en diferentes zonas geográficas de México, sabremos cuál es la frecuencia en nuestra país y sabremos si existe diferencia por regiones, este estudio servirá de base para futuras investigaciones donde se podrán investigar las causas y factores de riesgo para el desarrollo de asma y enfermedades alérgicas en escolares. Los participantes o sus padres no harán ningún gasto ni recibirán ningún beneficio como pago económico o en especie por su participación. Toda la información obtenida en esta investigación será confidencial y solo el investigador tendrá acceso a ella, la identidad de las personas será respetada, los resultados de dicha investigación podrán ser publicados como grupo, no en forma individual, en artículos médicos, congresos conferencias, informes médicos.

Si Usted tiene dudas o preguntas puede hacerlas a Dra. Blanca Estela del Río Navarro Teléfono: 52289917 ext: 2160 Correo electrónico: blancaestela.rionavarro@gmail.com

Este proyecto de investigación ha sido revisado y aprobado por un Comité de Ética en Investigación, cuya finalidad es garantizar y asegurar que se proteja a los participantes de la investigación.

Entiendo que hemos sido invitados a participar en una investigación para conocer la frecuencia de asma y enfermedades alérgicas en población escolar.

He(mos) sido informado(s) que esta investigación no tiene ningún riesgo, entiendo que no recibiré ningún beneficio económico.

Se me ha informado el nombre del investigador principal, su teléfono y correo electrónico para contactarlo en caso de dudas.

He(mos) leído la información proporcionada y se que mi participación es voluntaria y entiendo que tengo derecho a retirarme en cualquier momento sin que esto afecte a mi hijo en su escuela o en la prestación de los servicios médicos.

En caso de que ustedes o su hijo no aceptan participar en este estudio, solo pongan las iniciales de a su hijo _____

En caso de aceptación de los padres y/o tutor y de su hijo, favor de anotar los siguientes datos:

México D.F. a ____ de _____ de 20__

Nombre y firma del paciente fecha: dd/mm/aaaa

Nombre y firma del padre fecha: dd/mm/aaaa

Nombre y firma de la madre fecha: dd/mm/aaaa

Nombre y firma del Investigador fecha: dd/mm/aaaa

Nombre y firma del testigo 1 fecha: dd/mm/aaaa

Dirección: _____
Relación con el paciente: _____

Nombre y firma del testigo 2 fecha: dd/mm/aaaa

Dirección: _____
Relación con el paciente: _____