



Universidad Nacional Autónoma de México.

Facultad de Medicina

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
SERVICIO DE
ALERGIA E INMUNOLOGÍA PEDIÁTRICA

“Uso de paracetamol y riesgo para asma en niños mexicanos utilizando la metodología del ISAAC.”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALISTA EN:

ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA

Presenta

DR. FERNANDO MITSUTOSHI ITO TSUCHIYA



Asesor:

DRA. BLANCA ESTELA DEL RÍO NAVARRO.

Jefe del Departamento de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez

MÉXICO, DF.

2006

ASESOR



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

DRA. BLANCA ESTELA DEL RÍO NAVARRO
Asesor de Tesis
Jefe del Departamento de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica
Hospital Infantil de México Federico Gómez

COASESORES:

DR. ARTURO BERBER ESLAVA
DOCTOR EN INMUNOLOGÍA CLÍNICA

DR JUAN JOSÉ LUIS SIENRA MONGE
INVESTIGADOR NIVEL E

DR. ROBERTO GERARDO GARCÍA ALMARÁZ
JEFE DEL SERVICIO DE ALERGIA DEL HOSPITAL INFANTIL DE
TAMAULIPAS

MANUEL A. BAEZA-BACAB
PROFESOR INVESTIGADOR. UNIDAD DE INVESTIGACIÓN
CLÍNICA Y EPIDEMIOLOGÍA
FACULTAD DE MEDICINA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
YUCATÁN

“Uso de paracetamol y riesgo para asma en niños mexicanos utilizando la metodología del ISAAC”

por

Dr. Fernando Mitsutoshi Ito Tsuchiya

Tesis propuesta para obtener el título de especialista en:

Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica

Universidad Nacional Autónoma de México

2006

AGRADECIMIENTOS

A Dios por que me da la capacidad de disfrutar cada momento de mi vida.

A mis padres por todo su amor, comprensión y enseñanzas que me han brindado y que gracias a todo su apoyo he podido alcanzar mis metas propuestas y ser lo que ahora soy.

A mis hermanos por todo su amor y apoyo incondicional y por sus consejos para crear mi bienestar personal e intelectual.

A Nahayely por formar parte de mi estructura educacional, pero sobre todo, por ser una pieza fundamental en mi vida.

A toda mi familia y amigos por todos sus consejos y apoyo.

A mis maestros por su desinteresada participación para mi formación profesional

Al Hospital Infantil de México, por darme la oportunidad de aprender y ofrecer un poco de mi ser y mi vida al servicio de los niños a través de ésta institución.

ÍNDICE

PÁGINA

RESUMEN.....	6
INTRODUCCIÓN.....	7
MARCO TEÓRICO.....	12
ANTECEDENTES.....	19
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	25
JUSTIFICACIÓN.....	26
OBJETIVOS.....	28
MATERIAL Y MÉTODOS.....	29
RESULTADOS.....	36
DISCUSIÓN.....	41
CONCLUSIÓN.....	44
REFERENCIAS.....	45
GRÁFICAS.....	51
ANEXOS	55

Resumen

Uso de paracetamol y relación con asma en escolares mexicanos de 6 a 7 años en tres entidades federativas con metodología de ISAAC. F.M. Ito-Tsuchiya, B.E. Del Río-Navarro, A. Berber, J.J.L. Sienna-Monge, R. García Almaraz, M. Baeza Bacab. Hospital Infantil de México Federico Gómez; Cd. México. Universidad de Yucatán. Hospital Infantil de Tamaulipas Ciudad Victoria

El paracetamol disminuye el glutatión, un antioxidante que actúa contra las especies reactivas de oxígeno formadas en la inflamación por asma.

Objetivo es conocer la relación entre el uso de paracetamol y riesgo para asma en niños mexicanos en tres entidades federativas.

Métodos. Multicéntrico, epidemiológico, transversal. Se incluyeron los niños que participaron en la fase 3b del ISAAC, correspondiente al área norte del D.F., Ciudad Victoria, Tamaulipas y la ciudad de Mérida, Yucatán. Por medio de un cuestionario validado y estandarizado del ISAAC llenado por los padres, se obtuvo información sobre la frecuencia de paracetamol consumido entre niños de 6 a 7 años. Se calculó el riesgo relativo (RR) entre el uso de paracetamol en los primeros 12 meses de vida y últimos 12 meses con la presencia de sibilancias durante su vida (Sacum), sibilancias en los últimos 12 meses (Sact) y con diagnóstico de asma (A).

Resultados: El riesgo asociado al uso de paracetamol en los primeros 12 meses de vida en la Cd. de México para Sacum fue 1.334(IC95%-1.245-1.430); para Sact fue 1.348(IC95%1.225-1.483); para A fue 1.302(IC95%1.154-1.468). En Cd. Victoria el RR para Sacum fue 1.312(IC95%1.237-1.393); para Sact fue 1.266(IC95%1.172-1.366); para A fue 1.291(IC95% 1.178-1.415). En Mérida el RR para Sacum fue 1.180(IC95%1.114-1.250); para Sact fue 1.177(IC95%1.096-1.263); para A fue 1.134(IC95%1.052-1.222). En todos los casos la $p < 0.05$. Con respecto al riesgo asociado al uso de paracetamol en los últimos 12 meses en la Cd. de México para Sacum fue 1.617(IC95%1.468-1.781); para Sact fue 1.708(IC95%1.550-1.883); para A fue 1.620(IC95%1.436-1.828). En Cd. Victoria el RR fue para Sacum fue 1.171(IC95%1.094-1.254); para Sact fue 1.228(IC95%1.151-1.309); para A fue 1.189(IC95%1.097-1.289). En Mérida el RR para Sacum fue 1.212(IC95%1.093-1.343); para Sact fue 1.255(IC95%1.126-1.399); para A fue 1.113(IC95%0.985-1.258). En todos los casos la $p < 0.05$.

Conclusión.- El uso de paracetamol se ha relacionado como factor de riesgo para la presencia de sibilancias actuales y acumuladas y en el diagnóstico de asma y un efecto protector cuando no hay historia de su uso. Este comportamiento fue contundente y reproducible en tres entidades de la república mexicana.

INTRODUCCIÓN

El asma es un padecimiento pulmonar crónico que a pesar de que ha habido una tendencia a estabilizarse o incluso a disminuir la prevalencia en adultos, en la edad pediátrica estos datos son mas contradictorios ⁽¹⁾. En México se han realizado diversos estudios epidemiológicos sobre la prevalencia de asma y otras enfermedades alérgicas basadas en la metodología del International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) encontrando una prevalencia de asma de 5.7% a 6.7% en niños de 6-8 años y de 5.9% a 7.4% e niños de 11 a 14 años ^(2,3).

El estudio internacional de alergia y asma en niños (International Study of Asthma and Allergies in Childhood [ISAAC]), fue diseñado para permitir comparaciones de la prevalencia de las enfermedades antes mencionadas (asma, eczema atópico y rinoconjuntivitis) entre poblaciones de diferentes países, formando así la base para diversos estudios que investigan el papel de posibles factores ambientales que pudieran, en última instancia, al modificarse, llevar a una reducción en la prevalencia de estas enfermedades. Este programa surgió en marzo de 1991 a partir de proyectos multinacionales cooperativos preexistentes de Auckland, Nueva Zelanda y Bochum, Alemania, cada uno investigando las variaciones del asma en la niñez ⁽⁴⁾.

El ISAAC comprende tres fases y sus objetivos son:

Fase 1.

- Describir la prevalencia y gravedad del asma, rinitis y eczema en niños de diferentes lugares del mundo y para realizar comparaciones entre ellos y entre los resultados de los diferentes países. Esta fase se ha realizado en 156 centros de 56 países y se ha mapeado la prevalencia de estas condiciones en dos grupos etarios: 6/7 años y 13/14 años de edad.
- Obtener una base de datos para valorar las tendencias futuras en la prevalencia y severidad de las enfermedades.
- Proveer una base de datos para investigaciones futuras causales como factores genéticos, ambientales, estilos de vida que afecten dichas enfermedades.

Fase 2.

- Describir la prevalencia de marcadores específicos del asma y alergias en niños de diferentes centros y hacer comparaciones entre el mismo centro y también entre los diversos centros.
- Valorar la relación entre la prevalencia de los marcadores específicos del asma y alergias y la prevalencia de síntomas de estas condiciones en niños que viven en diferentes centros.
- Estimar si se puede explicar la prevalencia y la gravedad del asma y alergias así como también la presencia de factores de riesgo

conocidos o por diferencia en el tratamiento de estos padecimientos.

- Explorar nuevas hipótesis etiológicas en relación al desarrollo de asma y alergias en niños.

Fase 3.

- Examinar las tendencias de la prevalencia del asma, rinoconjuntivitis alérgica y eczema atópico en los centros y países que participaron en la fase 1.
- Describir la prevalencia y severidad del asma, rinoconjuntivitis alérgica y eczema atópico en centros y países interesados pero que no participaron en la fase 1.
- Examinar la hipótesis a nivel individual que han surgido por los hallazgos en la fase 1, análisis ecológicos subsecuentes y/o avances recientes en el conocimiento ^(4,5).

Gracias a los conocimientos aportados por ISAAC se ha podido postular que existen diversos factores de riesgo relacionados con el asma. Las encuestas del ISAAC han referido varios factores relacionados a una prevalencia distinta del asma, observando una menor prevalencia en países en vías de desarrollo y con mayor prevalencia en países desarrollados ⁽⁶⁾. Dentro de los factores de riesgo para la presencia de asma están los factores genéticos y los factores ambientales los cuales son determinantes en la prevalencia de asma dentro de una población ⁽⁷⁾.

Actualmente ha llamado la atención en algunos estudios, que el uso de paracetamol se ha relacionado con la presencia de asma⁽⁸⁻¹²⁾. El paracetamol es un antiinflamatorio no esteroideo utilizado en muchos padecimientos y es un medicamento el cual se vende sin necesidad de prescripción médica. En un estudio realizado por Newson y cols.⁽⁸⁾, utilizando la base de datos del ISAAC, el cual incluía 112 centros de referencia a nivel internacional, y los datos del Estudio de Salud Respiratoria de la Comunidad Europea (European Community Respiratory Health Survey, ECRHS), que incluye 44 centros de referencia, se obtuvo información en la incidencia de síntomas alérgicos en niños y adultos y datos sobre las ventas de paracetamol, encontrando que en los países de habla inglesa, las ventas de paracetamol eran elevadas y se asociaron positivamente con síntomas de asma, eczema y rinoconjuntivitis alérgica en niños de 13-14 años y con sibilancias, diagnóstico de asma e hiperreactividad bronquial en adultos. La asociación con sibilancias en niños de 13-14 años fue positiva, incrementándose la prevalencia de sibilancias 0.5% en niños de 13-14 años y de 0.26% en adultos por cada gramo por capita de paracetamol vendido ($p < 0.0005$), es decir que las ventas de paracetamol por país estuvieron asociadas a la prevalencia nacional de síntomas de asma. Varner y cols., de igual manera, refiere la posibilidad de que el consumo de paracetamol pudiera estar ligado con la presencia de síntomas de asma, en donde el incremento en la prevalencia y severidad del asma en

los Estados Unidos han coincidido en el incremento del uso de acetaminofén en los 70s y 80s ⁽⁹⁻¹²⁾.

MARCO TEÓRICO

El asma es una enfermedad crónica inflamatoria de las vías aéreas donde múltiples células y citocinas tienen un papel en la enfermedad. La inflamación crónica causa un incremento asociado de hiperreactividad de la vía aérea lo cual produce episodios frecuentes de sibilancias, dificultad respiratoria, opresión torácica y tos particularmente en nocturna o matutina. Estos episodios son usualmente asociados con una obstrucción variable del flujo aéreo el cual es comúnmente reversible de manera espontánea o con tratamiento ⁽¹³⁾. Diversos factores de riesgo se han relacionado con la presencia de asma tanto factores genéticos como factores ambientales ⁽¹³⁻¹⁷⁾. Dicha exposición ambiental durante la infancia y mas aun durante la etapa prenatal, produce un desequilibrio en la producción de citocinas predominantemente de células T cooperadoras tipo 2 (TH 2) sobre las células TH tipo 1, produciendo un incremento en el riesgo de enfermedades atópicas ^(12,18,19). La respuesta inflamatoria esta mediada por citocinas de tipo TH2 y otros contribuyentes del proceso inflamatorio que incluyen las especies reactivas de oxígeno o radicales libres los cuales son controlados por antioxidantes endógenos como el glutatión, por lo que al disminuir las defensas antioxidantes en el bronquio pudiera predisponer al daño por radicales libres. En particular, hay evidencia de que en la inflamación

crónica típica del asma, hay un incremento en el estrés oxidativo en las vías aéreas. El paracetamol es de particular interés en este contexto ⁽²⁰⁾.

La generación de especies reactivas de oxígeno son parte del metabolismo normal de algunos tipos celulares y es crítico para la homeostasis y son útiles en los procesos de inmunidad frente a infecciones. Los eosinófilos activados, neutrófilos, monocitos, macrófagos y aun células residentes como células epiteliales bronquiales pueden generar especies reactivas de oxígeno como el anión superóxido (O_2^-), a través del complejo dependiente de NADPH oxidasa, el sistema xantina oxidasa y la cadena respiratoria mitocondrial, peróxido de hidrógeno (H_2O_2) a través de la superóxido dismutasa (SOD), formación de ácidos halogenados mediante la mieloperoxidasa lisosomal de los neutrófilos, macrófagos y monocitos y la peroxidasa de los eosinófilos mediante la oxidación de los halógenos, y la producción de radicales hidroxilo (OH^-) durante un proceso infeccioso. El O_2^- y el H_2O_2 son oxidantes de moderada intensidad mientras que el OH^- es un poderoso oxidante, mientras que los ácidos halogenados, que son también defensas del huésped contra agentes infecciosos, pueden interactuar con nitritos formándose especies de nitrógeno reactivo ⁽²⁰⁾.

La generación de especies reactivas de oxígeno está incrementado en niños y adultos con asma tanto en el pulmón como en la circulación ⁽²¹⁾ y esto se puede comprobar mediante la medición de productos oxigenados como el óxido nítrico (NO) en la exhalación el cual se ha

utilizado como un marcador de inflamación de la vía aérea e indirectamente como medida del estrés oxidativo y los niveles de NO están elevados en el aire exhalado de pacientes con asma ⁽²²⁾.

El estallido respiratorio en el asma es un proceso no específico iniciado por la acción concurrente de numerosas vías inflamatorias, produciendo broncoconstricción, hipersensibilidad bronquial y aumento en la permeabilidad en modelos animales ⁽¹⁸⁾, además de inducir diversos grados de lesión epitelial bronquial hasta la muerte celular y ser mediadores de señalización celular ^(20,23), producen una disminución en la función de los β 2-adrenérgicos, sensibilizan al músculo liso de la vía aérea hacia la acetil-colina, estimulan la secreción de mucina. Dentro del núcleo, los oxidantes inducen la activación del factor nuclear-kappa B (κ B) y la proteína activadora-1 (AP-1), que como se sabe son dos reguladores importantes en el proceso inflamatorio ⁽²⁷⁾. Las especies reactivas de oxígeno oxidan a los fosfolípidos de la membrana celular con la consiguiente formación de ácido araquidónico a través del proceso de peroxidación lipídica ⁽¹¹⁾; y del ácido araquidónico se forman leucotrienos y prostaglandinas, que son mediadores inflamatorios importantes en el asma. Se refiere también en algunos estudios que el incremento en la producción de especies reactivas de oxígeno están inversamente correlacionado con el FEV1 ^(22,23). Como mencionamos previamente, la combinación de las especies reactivas de oxígeno con nitrógeno forma sustancias reactivas de nitrógeno, entre ellas el NO. El

papel del NO en el asma aun no está esclarecido, pero debido a su función de broncodilatación, sugiere que la señalización en el músculo liso bronquial esté dañado probablemente secundario al incremento de las especies reactivas de oxígeno reaccionando con superóxido formando peroxinitrito que causa probablemente una disminución de las cantidades de NO disponible para una broncodilatación ⁽²³⁾.

El organismo ha desarrollado un sistema que ha de contrarrestar el efecto tóxico de las especies reactivas de oxígeno, y son llamados antioxidantes. Dentro de los antioxidantes se encuentran la familia de la superóxido dismutasa (SOD), catalasa, glutatión peroxidasa, glutatión S-transferasa y tioredoxina, uratos, ascorbato, alfa-tocoferol, bilirrubinas y el ácido lipóico. El glutatión tiene una concentración 100 veces mayor en el fluido de epitelio de la vía aérea comparado con el plasma ⁽²³⁾ y juega un papel importante como mecanismo de defensa en contra de las especies reactivas de oxígeno.

La sobreproducción de antioxidantes como el glutatión es un mecanismo adaptativo del proceso inflamatorio crónico del pulmón para mantener un balance oxidante/antioxidante ⁽²³⁾. El incremento de las especies reactivas de oxígeno durante la crisis asmática pudiera superar las defensas antioxidantes y por ende producirse un mayor daño celular por los productos oxigenados. Figen Deveci y col. ⁽²⁴⁾ diseñaron un estudio para valorar el estado oxidante/antioxidante medido en esputo de pacientes con crisis asmática el cual midieron los niveles de glutatión y

nitrito (NO₂-) comparándolos con sujetos controles y pacientes con asma estable encontrando niveles de glutatión total incrementados en pacientes con asma estable en comparación con pacientes con crisis asmática o pacientes controles (asma estable > crisis asmática > controles) y el contenido de nitrito fue significativamente menor en los sujetos controles que en pacientes con asma aguda y con asma estable, mientras que no se encontró una diferencia significativa en el contenido de nitrito entre pacientes con asma estable y crisis asmática, aunque tendían a niveles mas altos los pacientes con asma aguda. Parece ser que el incremento del nitrito refleja el exceso del estrés oxidativo y el estado inflamatorio de las vías aéreas en pacientes asmáticos. La liberación de especies reactivas de oxígeno pueden producir una disminución de la capacidad antioxidante en el asma aguda. Jutta Beier y col.⁽²⁵⁾ realizaron un estudio donde compararon los niveles de glutatión en esputo de pacientes con asma leve y asma moderada con sujetos sanos, observando que los sujetos con asma presentaban niveles incrementados de glutatión total al compararlos con los sujetos sanos concluyendo que hay un incremento del estrés oxidativo en los pacientes asmáticos resaltando el papel del glutatión como antioxidante. De igual manera Ahmad Nadeem y col.⁽²⁶⁾ realizaron un estudio en donde compararon pacientes con asma leve y moderada con sujetos controles midiendo las concentraciones de oxidantes y antioxidantes a nivel sanguíneo observando que los pacientes con asma tienen un estrés

oxidativo incrementado y alteración de los antioxidantes sanguíneos con una glutación total incrementada, probablemente como una forma compensatoria a la respuesta al incremento del estrés oxidativo; también se observó que de los índices medidos en este estudio ninguno tuvo una correlación significativa con el grado de obstrucción excepto la capacidad antioxidante total, sugiriendo que a mayor baja de antioxidantes mayor grado de obstrucción de la vía aérea. Corradi y cols.⁽³³⁾ comparó niños sanos con niños con crisis asmática y observó niveles menores de glutación en los niños con crisis asmática.

El paracetamol es utilizado extensamente debido a su alta seguridad, el cual solamente a sobredosis puede producir daño hepático fatal⁽⁹⁾. El paracetamol (acetaminofén) es un antiinflamatorio no esteroideo utilizado como agente analgésico y antipirético derivado del para-aminofenol y es el metabolito activo de la fenacetina; se absorbe con rapidez en el tracto gastrointestinal, su distribución es bastante uniforme en la mayoría de los líquidos orgánicos ⁽²⁹⁾. Se metaboliza principalmente por las enzimas microsomales hepáticas. Después de dosis terapéuticas, puede recuperarse en un 90-100% en la orina, principalmente después de la conjugación hepática con ácido glucorónico (cerca del 60%), ácido sulfúrico (35%) o cisteína (cerca del 3%)^(28,29). Si embargo un porcentaje bajo de paracetamol sufre N-hidroxilación mediada por el citocromo P450 para formar N-acetil-benzoquinoneimina (NABQI), un intermediario de alta reactividad. En forma normal, este

metabolito reacciona con los grupos sulfhidrilo en el glutatión para formar mercapturato volviéndose no tóxico. Sin embargo después de grandes dosis de acetaminofén, el metabolito se forma en grandes cantidades suficientes como para agotar el glutatión hepático causando daño hepático^(9,28,29).

El paracetamol disminuye los niveles de glutatión, principalmente a nivel hepático, pero también a nivel renal y pulmonar⁽³⁰⁾. Se refiere que la disminución de glutatión es dosis dependiente: con niveles de sobredosis de paracetamol, es citotóxico para los neumocitos y causa lesión pulmonar aguda⁽³¹⁾, mientras que se ha observado que en ratas, el paracetamol a niveles terapéuticos, produce disminución de niveles de glutatión en los neumocitos tipo II y macrófagos alveolares⁽³²⁾.

ANTECEDENTES

Diversos estudios han observado una relación entre el consumo de paracetamol y la presencia de asma.

Newson y col.⁽⁸⁾ encontraron que las ventas de paracetamol estaban asociadas positivamente con la prevalencia de sibilancias, asma, rinitis y eczema atópico en niños que participaron en el ISAAC en dicho estudio, la asociación con sibilancias en pacientes de 13-14 años fue positiva, incrementando 0.5% por cada gramo incrementado per capita de paracetamol vendido.

Catherine Cohet y col.⁽³⁴⁾ investigaron la asociación entre infecciones a la edad de 0-4 años, el uso de medicamentos (antibióticos y paracetamol) en las etapas tempranas de la vida y el subsiguiente riesgo de asma en la niñez a la edad de 6-7 años basados en la base de datos nacional de enfermedades notificadas de Nueva Zelanda (EpiSurv) y se observó que el uso de paracetamol en el primer año de vida, se asoció levemente con sibilancias, asma, rinitis y eczema.

La administración de paracetamol disminuye los niveles de Glutathione a nivel experimental ^(30,32), por lo que Shaheen y col. ⁽³⁵⁾ realizaron un estudio en donde hipotetizaban que si la ingestión de paracetamol tenía el mismo efecto en humanos, esto podría comprometer las defensas pulmonares en contra del estrés oxidativo y contribuir a la morbilidad del asma. En éste estudio se incluyeron adultos

con asma y adultos no asmáticos y se observó que el incremento en el uso de paracetamol estaba fuertemente asociado con asma, aun después de controlar los factores confusores ($p < 0.0002$). Comparado con los sujetos que nunca usaron paracetamol, el riesgo para asma en los que usaban paracetamol diario era de 2.38 y el riesgo con los que utilizaron paracetamol semanal fue de 1.79. Observaron también que la gravedad del asma se relacionó con el incremento del uso de paracetamol. El uso de aspirina no se asoció ni con la presencia de asma ni con la gravedad del mismo. Después de controlar los factores confusores potenciales, también se comparó la presencia de rinitis con el uso de paracetamol que comprados con aquellos que nunca utilizaron paracetamol, el riesgo para rinitis en los que utilizaban paracetamol semanal fue de 1.80 y los que utilizaban paracetamol diario fue de 2.33.

Graham Barr y col. ⁽³⁶⁾ analizaron datos de un estudio prospectivo para examinar si el uso de acetaminofén estaba asociado con la presencia de nuevos diagnósticos de asma entre los participantes en los que previamente no se les había diagnosticado asma; los datos fueron obtenidos del Nurses Health Study (NHS) enrolando mujeres de 30-55 años, Durante 352,719 años persona de un seguimiento de 1990-1996, 346 participantes reportaron un nuevo diagnóstico de asma; el rango de radio ajustado para la edad de nuevos casos de asma diagnosticados incrementó con el incremento de la frecuencia de uso de acetaminofén. En aquellos pacientes con diagnóstico nuevo de asma que recibieron

acetaminofén por mas de 14 días por mes tenían un riesgo de 1.63 de asma (IC95% 1.11-2.39) comparado con aquellos que no utilizaron paracetamol, concluyendo en una asociación entre el uso de acetaminofén con el incremento de nuevos diagnósticos de asma.

Estos estudios previamente comentados muestran una asociación entre la exposición de paracetamol con una mayor prevalencia de sibilancias, asma, rinitis y eczema atópico en niños y adultos. Shaheen⁽³⁷⁾ toma la consideración de que la exposición en etapas tempranas de la vida (in útero) pudiera influenciar en el inicio de la enfermedad atópica, por lo que investigó en una población cohorte de nacimientos si el consumo de paracetamol por madres durante el embarazo estaba asociado con el incremento del riesgo de sibilancias y eczema en la niñez temprana. En este estudio, Shaheen enroló a embarazadas del condado de Avon, Inglaterra, de ellas se obtuvo información sobre el consumo de paracetamol y aspirina en el embarazo, dividiendo al embarazo en temprano (18-20 semanas de gestación) y tardío (20-32 semanas de gestación), posteriormente se les preguntó a las madres la presencia de sibilancias y eczema en sus hijos. Después de controlar los potenciales confusores, no hubo evidencia de asociación entre el uso de paracetamol en el embarazo temprano y sibilancias, pero el uso de paracetamol diario o casi diario en el embarazo tardío se asocio con un riesgo doblemente elevado comparado con los que nunca usaron paracetamol. De los 9400 niños incluidos, 6832 (72%) fueron no

sibilantes, 1310 niños (13%) fueron sibilantes transitorios y de los 1258 sibilantes tardíos, 475 (5.1% de todos los niños) fueron persistentes. No hubo evidencia de la relación entre el uso de paracetamol en el embarazo con eczema. Posteriormente, Shaheen⁽³⁸⁾ reporta los resultados de análisis posteriores de la misma cohorte y examina si la exposición prenatal a paracetamol estaba asociado con el incremento de riesgo de asma, sibilancias cuando el niño tenía ya 6-7 años. Cuando el niño tenía 81 meses de edad, se les preguntó a las madres si su niño había tenido los diagnósticos en los 12 meses previos de asma, eczema o rinitis alérgica. A los 7 años de edad, al niño se les realizó también pruebas epicutáneas y venopunción midiendo la IgE sérica, y se consideró a los niños como atopia a aquellos con una reacción positiva a las pruebas epicutáneas. Se observó una significancia positiva fuerte con el uso de paracetamol en el embarazo tardío, atenuándose levemente después de controlar los factores confusores, pero se mantuvo significativo ($p < 0.003$). El uso moderado (algunas veces) de paracetamol se asoció con un pequeño pero significativo incremento del riesgo de asma comparado con los que nunca usaron (OR 1.22 IC95% 1.06-1.44). El uso frecuente de paracetamol (diario o la mayoría de los días) se asoció con un mayor incremento del riesgo (OR 1.62 IC95% 0.86-3.04). Una asociación positiva significativa se observó entre el uso de paracetamol en el embarazo tardío y el riesgo de sibilancias ($p < 0.01$). No hubo asociación detectable entre el uso de paracetamol en el embarazo

y eczema, y hubo una asociación débilmente positiva entre el uso de paracetamol en el embarazo tardío y rinitis alérgica pero no con una tendencia convincente ($p=0.079$). No hubo asociación entre el uso de paracetamol en el embarazo y atopia. Observaron una asociación positiva entre el uso de paracetamol en el embarazo tardío con la IgE total ($p=0.0034$).

Los estudios previamente reportados muestran que un consumo frecuente de paracetamol y/o en altas dosis está asociado con un incremento en la severidad y la frecuencia de crisis de asma y que el paracetamol utilizado durante el embarazo pudiera ser el responsable de sibilancias en la niñez, por lo que Nuttall y cols.⁽³⁹⁾ realizan un estudio para comprobar que la ingesta de paracetamol a dosis terapéuticas en individuos sanos pueden reducir la habilidad del cuerpo de resistir al daño oxidativo mediante la disminución de las fuentes de glutatión del cuerpo. En dicho estudio se sometió a sujetos sanos a la ingesta de paracetamol por 2 semanas (1gramo cada 6hrs) y se midió la capacidad antioxidante total, observándose que las dosis terapéuticas regulares del paracetamol produce una disminución gradual de las defensas antioxidantes circulatorias.

También se ha descrito casos reportados de hipersensibilidad al paracetamol produciendo urticaria, angioedema, anafilaxia así vasculitis, hepatitis, glomerulonefritis, rabiomiolisis y hasta síndrome de Stevens Jonson y/o necrolisis epidérmica tóxica; Kvedariene y cols.⁽⁴⁰⁾ realizaron

un estudio de prueba de provocación oral en pacientes que referían una historia de reacción con ingesta de paracetamol encontrando que un 15% de 84 pacientes eran positivos con la prueba de provocación.

Se ha observado una sensibilidad cruzada entre aspirina y paracetamol en pacientes asmáticos aspirina-sensibles de hasta en un 29%. Russel A. y cols.⁽⁴¹⁾ realizaron un estudio comparando pacientes asmáticos aspirina-sensibles con pacientes asmáticos no aspirina-sensibles (controles) y se les administró dosis de paracetamol, observando que a dosis de 1000 mg, el 24% de pacientes aspirina-sensibles presentaban broncoespasmo y a 1500mg de acetaminofén acumulado, el 32% presentaban broncoespasmo. Se observó también que el 3-6% de los pacientes con sensibilidad a aspirina presentaban reacciones naso-oculares con el paracetamol a dosis de 1000 a 1500 mg respectivamente, mientras que ninguno de los pacientes asmáticos no aspirina-sensibles presentaron reacción con el paracetamol.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Desconocemos si el uso de paracetamol se ha asociado más a asma o a sibilancias actuales en un grupo de niños mexicanos del norte de la ciudad de México, de la ciudad de Mérida, Yucatán y de Villahermosa, Tabasco.

JUSTIFICACIÓN

El asma es una enfermedad pulmonar inflamatoria crónica en la cual participan células y elementos celulares, en particular mastocitos, eosinófilos, linfocitos T, neutrófilos y células epiteliales. Esta inflamación produce episodios recurrentes de sibilancias, disnea y tos con obstrucción variable del flujo aéreo pulmonar siendo reversible espontáneamente o con tratamiento, además de que se presenta una hiperreactividad bronquial. En la actualidad el factor genético es un factor contribuyente importante en la presencia del asma y otras enfermedades alérgicas, además de que hay factores precipitantes del asma como la exposición a alérgenos, infecciones virales tales como el virus sincitial respiratorio, el cual se ha demostrado convincentemente que participa en la patogénesis del asma; otros microorganismos implicados como factores precipitantes y exacerbantes del asma está el rinovirus, virus de parainfluenza, coronavirus, virus sincitial respiratorio, clamidia y micoplasma. Otros factores predisponentes son el ejercicio, reflujo gastroesofágico, factores psicosociales y los antiinflamatorios no esteroideos, principalmente la aspirina.

El asma había tenido un incremento en la prevalencia desde los 60s hasta la década pasada, aunque en diversos países y ciudades observan una estabilización de la misma. Uno de los muchos factores asociados es probablemente el uso de paracetamol, el cual en países

desarrollados se observa coincidentemente un incremento paralelo de las ventas de paracetamol con el incremento de la prevalencia del asma. Además en diversos estudios se ha observado que el paracetamol pudiera jugar un papel en el proceso inflamatorio pulmonar a nivel del equilibrio oxidante/antioxidante corporal, produciendo un incremento tanto en los nuevos casos de asma como en la severidad del asma.

En este estudio, basados en el International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) realizado en varias poblaciones de la República Mexicana, queremos observar la relación entre el consumo de paracetamol con la presencia de asma, ya que pudiera ser una base para estudios subsecuentes debido al problema de salud pública que esta relación paracetamol – asma condicionaría.

OBJETIVOS

Identificar la relación entre el antecedente de ingesta de paracetamol y la presencia de asma en niños mexicanos que vivan en el norte de la ciudad de México, comprendiendo las delegaciones de Gustavo A. Madero, Miguel Hidalgo, Venustiano Carranza y Azcapotzalco, en la ciudad de Mérida, Yucatán y en Ciudad Victoria, Tamaulipas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Es un estudio multicéntrico, observacional, descriptivo, comparativo transversal

Universo de trabajo y tamaño de la muestra: Se incluyeron todos los pacientes que participaron en la fase 3b del ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Children) de México, correspondiente al área norte del D.F., que está constituida por cuatro delegaciones (anexo 1): Azcapotzalco, Gustavo A. Madero, Miguel Hidalgo y Venustiano Carranza, además de incluir los datos del programa ISAAC de los centros de Ciudad Victoria, Tamaulipas y de Mérida, Yucatán (anexo 2 y 3).

El grupo de interés es la población pediátrica mexicana incluyéndose en este estudio muestra poblacional de la región norte del Distrito Federal, Cd. Victoria, en el estado de Tamaulipas y de Mérida, en el estado de Yucatán, en niños escolares de 6-7 años de edad. Con la colaboración de la Secretaría de Educación Pública del D.F. se obtuvo la lista de las escuelas primarias públicas del norte de la Ciudad de México (Azcapotzalco, Gustavo A. Madero, Miguel Hidalgo y Venustiano Carranza), Ciudad Victoria y Mérida, así como el número de niños y niñas que había inscritos en cada delegación.

Se determinó el número de niños y niñas de 6-7 años por medio de los datos del XII Censo General de la Población y Vivienda 2000 del Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI)⁽⁴²⁾ del D.F, Ciudad Victoria y Mérida.

El D.F. se encuentra ubicado geográficamente al norte $19^{\circ} 36'$, al sur $19^{\circ} 03'$ de latitud norte; al este $98^{\circ} 57'$, al oeste $99^{\circ} 22'$ de longitud oeste. Representa el 0.1% de la superficie del país y colinda al norte, este y oeste con el Estado de México y al sur con el estado de Morelos y está dividida en 16 delegaciones; tiene una población total de 8,605,239 habitantes, de los cuales el 28% se encuentra en las 4 delegaciones estudiadas, el 47% de esta zona norte corresponde al sexo masculino. El 3.37% de la población correspondida dentro de las 4 delegaciones tiene entre 6 y 7 años ⁽⁴²⁾(anexo 4).

El estado de Yucatán está ubicado al norte $21^{\circ}36'$, al sur $19^{\circ} 32'$ de latitud norte; al este $87^{\circ} 32'$, al oeste $90^{\circ} 25'$ de longitud oeste. Representa el 2.0% de la superficie del país y colinda al norte con el Golfo de México, al este con Quintana Roo, al sur con Quintana Roo y Campeche y al oeste con Campeche y el Golfo de México, dividido en 106 municipios. Cuenta con una población total de 1,658,210 habitantes, de los cuales el 42% habita en la ciudad de Mérida y dentro de ésta ciudad, el 4% de la población tiene 6 y 7 años ⁽⁴²⁾ (anexo 5).

El estado de Tamaulipas se encuentra al norte 27° 40', al sur 22° 12' de latitud norte; al este 97° 08', al oeste 100° 08' de longitud oeste. Representa el 4.1% de la superficie del país y colinda al norte con el estado de Nuevo León y Estados Unidos de América, al este con Estados Unidos de América y el Golfo de México, al sur con el Golfo de México y los estados de Veracruz-Llave y San Luis Potosí, al oeste con los estados de San Luis Potosí y Nuevo León; está dividido en 43 municipios y cuenta con una población total de 2,753,222 habitantes, de los cuales, el 9.5% de la población habita en el municipio de Victoria y de ésta, el 4.4% de la población tiene entre 6 y 7 años⁽⁴²⁾ (anexo 5).

De acuerdo a las especificaciones del ISAAC ⁽⁴³⁾, la muestra calculada fue de 3000 niños de 6-7 años de edad. Basados en la población escolar en los grados correspondientes y en el rango de no respuesta en un 20%, se determinó el número de escuelas a estudiar. La unidad de muestra fue la escuela. Las escuelas primarias se seleccionaron de manera aleatorizada para cada delegación. Los niños de primero y segundo grado de primaria de 6-7 años de edad, en las escuelas seleccionadas y sus padres, fueron invitados a participar.

En la ciudad de México se eligieron 50 escuelas primarias de las cuales se eliminaron 3 por falta de cooperación por lo que 130 niños se perdieron en el estudio. Así, se entregaron los cuestionarios a padres o tutores de niños de 6 y 7 años de las 47 escuelas restantes.

En lo que respecta a ciudad Victoria, se eligieron 47 escuelas primarias, por lo que se entregaron 3203 cuestionarios a padres o tutores de niños de 6 a 7 años que participaron en el estudio.

En Mérida, Yucatán, se tomaron en consideración 24 escuelas primarias y se entregó un total de 3196 cuestionarios.

El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética del Hospital Infantil de México “Federico Gómez”. A los padres se les dio un consentimiento informado de la participación de los sujetos. El cuestionario del ISAAC utilizado, correspondió a la fase 3b del programa ISAAC que se refiere a la prevalencia de asma, rinitis y dermatitis atópica y el ambiente de los sujetos. La versión del cuestionario en español fue proporcionada por el coordinador de Latinoamérica ⁽⁴⁴⁾.

Por medio de un cuestionario validado y estandarizado en el idioma español (ISAAC) se obtuvo información sobre la ingesta de paracetamol (anexo 6) en pacientes catalogados como asmáticos y no asmáticos a través del cuestionario en español sobre asma y sibilancias del programa ISAAC (anexo 7).

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Pacientes reclutados que participaron en la fase 3b del ISAAC de México correspondiente al área norte del D.F., Ciudad Victoria, Tamaulipas y en Mérida, Yucatán.

- Niños de 6 y 7 años de edad.

- Niños catalogados como con y sin síntomas de asma o diagnóstico de asma.

- Sexo masculino y femenino

Debido al diseño del estudio no hubo criterios de exclusión, pero sí criterios de eliminación como todos aquellos pacientes incluidos en el ISAAC de México con información incompleta.

Los criterios para evaluar la intervención (respuesta del paciente) fue que todos los niños incluidos que participaron en el ISAAC región norte del D.F, Ciudad Victoria y Mérida catalogados como con y sin síntomas de asma o diagnóstico de asma se les cuestionó sobre la ingesta de paracetamol: - ¿Se le dio a su hijo frecuentemente paracetamol (Tempra, Panadol o Tylenol) para la fiebre durante los primeros 12 meses de su vida? y en los últimos 12 meses, ¿Qué tan frecuentemente en promedio le dio a su hijo paracetamol (Tempra, Panadol o Tylenol)?

El análisis estadístico consistió en el cálculo de las razones de momios y la prueba de Fisher y de chi cuadrada. En caso de obtenerse una $p < 0.05$ se consideró como resultado estadísticamente significativo.

Definición operativa de las variables

Variable dependiente:

Sibilancias alguna vez en su vida

Sibilancias en los últimos 12 meses

Asma

Definición conceptual

Sibilancia: Dícese de la presencia de estertores pulmonares de tonalidad aguda y que traducen un estrechamiento bronquial.

Es asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas en el cual diversas células y elementos celulares juegan un papel importante. La inflamación crónica causa un incremento de la hiperreactividad de la vía aérea lo que provoca episodios recurrentes de sibilancias, dificultad respiratoria, opresión torácica y tos, particularmente en la noche o en la mañana. Estos episodios son usualmente asociados con una obstrucción de la vía aérea la cual es generalmente reversible de manera espontánea o con tratamiento.

Definición operacional

Se usaron las repuestas positivas o negativas de las siguientes preguntas:

¿Alguna vez en la vida tuvo su hijo sibilancias o silbido en el pecho?

Respuesta dicotómica: Si o No

¿En los últimos 12 meses tuvo su hijo sibilancias o silbido en el pecho?

Respuesta Dicotómica: Si o No

¿Alguna vez le han diagnosticado asma a su hijo? Respuesta

Dicotómica: Si o No

Variable independiente:

Paracetamol

Definición conceptual

Antiinflamatorio no esteroideo, Es un derivado del paraaminofenol. Pertenece al grupo de los denominados analgésicos de alquitrán de hulla, metabolito activo de la fenacetina. Es una alternativa efectiva de la aspirina como agente analgésico y antipirético, no obstante, a diferencia de la aspirina, su actividad antiinflamatoria es débil y rara vez tiene utilizad clínica.

Definición operacional

¿Se le dio a su hijo frecuentemente paracetamol (Tempra, Panadol o Tylenol) para la fiebre durante los primeros 12 meses de vida?

Respuesta dicotómica: Si o No

En los últimos 12 meses ¿Qué tan frecuentemente en promedio le dio a su hijo paracetamol (Tempra, Panadol o Tylenol)? Posibles repuestas nunca, por lo menos una vez al año, por lo menos una vez al mes

RESULTADOS

De los cuestionarios realizados, se obtuvieron datos sobre la presencia de sibilancias o silbido de pecho alguna vez en su vida, sibilancias o silbido de pecho en los últimos 12 meses y diagnóstico de asma por algún médico. También, a través del cuestionario realizado, se obtuvo información acerca de la frecuencia de la ingesta de paracetamol (uso de paracetamol en los primeros 12 meses de vida, uso de paracetamol en los últimos 12 meses de vida por lo menos una vez al año, o uso de paracetamol en los últimos 12 meses de vida por lo menos una vez al mes). En el área norte del distrito federal, se realizaron 4083 cuestionarios a padres de niños de 6-7 años encontrando una prevalencia de sibilancias durante alguna vez en vida de 19.4%, 7.3% refirieron sibilancias en los últimos 12 meses y el 4.7% refirió la presencia de asma diagnosticada. En Ciudad Victoria, Tamaulipas, del total de cuestionarios entregados, se realizaron 2603 cuestionarios donde se observó una prevalencia de sibilancias alguna vez en su vida de 17.7%, 8.6% refirieron sibilancias en los últimos 12 meses y el 4.8% refirió la presencia de asma diagnosticada. En Mérida, Yucatán, del total de cuestionarios entregados, se realizaron 2896 cuestionarios y se observó la prevalencia mas alta de sibilancias alguna vez en su vida, sibilancias en los últimos 12 meses y diagnóstico de asma (26.6%, 12.7% y 12.5% respectivamente) (gráfica 1).

Respecto al riesgo asociado en relación al uso de paracetamol en los primeros 12 meses con la presencia de sibilancias y asma, los resultados fueron los siguientes:

En la ciudad de México, la prevalencia de sibilancias en alguna época de su vida fue de 24.2% (459/1899) en aquellos que tomaron paracetamol en los primeros 12 meses de vida con una razón de momios de 1.334 (IC95% 1.245-1.430 $p < 0.05$); la prevalencia de sibilancias en los últimos 12 meses fue de 9.6% (180/1881) en aquellos que tomaron paracetamol en los primeros 12 meses de vida con una razón de momios de 1.348 (IC95% 1.225-1.483 $p < 0.05$) y en relación a la presencia de asma con ingesta de paracetamol en los primeros 12 meses de vida fue una prevalencia de 6.0% (112/1180) con una razón de momios de 1.302 (IC95% 1.154-1.468 $p < 0.05$) (gráfica 2).

En ciudad Victoria, Tamaulipas, la prevalencia de sibilancias en alguna época de su vida fue de 22.6% (354/1566) en aquellos que usaron paracetamol en los primeros 12 meses de vida con una razón de momios de 1.312 (IC95% 1.237-1.393 $p < 0.05$); la prevalencia de sibilancias en los últimos 12 meses fue de 10.9% (170/1566) en aquellos que consumieron paracetamol en los primeros 12 meses de vida con una razón de momios de 1.266 (IC95% 1.172-1.366 $p < 0.05$) y la prevalencia de asma en aquellos que consumieron paracetamol en los primeros 12

meses de vida fue de 6.3% (98/1566) con una razón de momios de 1.291 (IC95% 1.178-1.415 $p<0.05$) (gráfica3).

En Mérida, Yucatán, la prevalencia de sibilancias en alguna época de su vida fue de 30.2% (538/1782) en aquellos que usaron paracetamol en los primeros 12 meses de vida con una razón de momios de 1.180 (IC95% 1.114-1.250 $p<0.05$); la prevalencia de sibilancias en los últimos 12 meses fue de 14.7% (262/1782) en aquellos con uso de paracetamol en los primeros 12 meses de vida con una razón de momios de 1.177 (IC95% 1.096-1.263) y la prevalencia de asma en aquellos que consumieron paracetamol en los primeros 12 meses de vida fue de 14% (249/1782) con una razón de momios de 1.134 (IC95% 1.052-1.222 $p<0.05$) (Gráfica 4).

Respecto al riesgo asociado en relación al uso de paracetamol en los últimos 12 meses con la presencia de sibilancias y asma, los resultados fueron los siguientes:

En México la prevalencia de sibilancias alguna vez en la vida fue de 11.4% (62/545) en los que no tomaron paracetamol los últimos 12 meses y de 31.6% (199/630) en los que habían tomado del medicamento mensualmente en ese tiempo, con una razón de momios de 1.617 (IC95% 1.468-1.781 con una $p<0.05$). La prevalencia de sibilancias en los últimos 12 meses fue de 2.8% (15/540) en los que no habían tomado paracetamol en este tiempo y de 14.7% (92/624) en los sujetos que

tomaron cada mes el paracetamol en dicho periodo con una razón de momios de 1.708 (IC95% 1.550-1.883 $p < 0.05$). La prevalencia de asma alguna vez fue de 2.0% (11/544) en los que nunca tomaron paracetamol en el último año y de 9.0% (56/624); razón de momios de 1.620 (IC95% 1.436, 1.828, $p < 0.05$) (gráfica 5).

En Cd. Victoria, la prevalencia de sibilancias alguna vez en los sujetos que no tomaron paracetamol en los últimos 12 meses fue de 12.2% (22/181) y en los que tomaron paracetamol al menos una vez al mes en los últimos 12 meses fue de 25.3% (165/651); la razón de momios fue de 1.171 (IC95% 1.094, 1.254, $p < 0.05$). En esta misma ciudad la prevalencia de sibilancias en los últimos 12 meses fue de 4.4% (8/181) en los que no tomaron paracetamol en el último año y de 16.6% (108/651) en los que tomaron paracetamol mensualmente; razón de momios fue de 1.228 (IC95% 1.151, 1.309, $p < 0.05$). La prevalencia de asma alguna vez fue de 3.3% (6/181) en los que no tomaron paracetamol en el último año y de 10.0% (65/651) en los que tomaron paracetamol mensualmente el último año; razón de momios 1.189 (IC95% 1.097, 1.289, $p < 0.05$) (gráfica 6).

En Mérida la prevalencia de sibilancias alguna vez fue de 24.5% (60/245) en los que no tomaron paracetamol en el último año y de 37.2% (175/470) en los que tomaron paracetamol mensualmente en el último año; razón de momios de 1.212 (IC95% 1.093, 1.343, $p < 0.05$). La prevalencia de sibilancias en el último año fue de 11.4% (28/245) en los

que no tomaron paracetamol en este periodo y de 22.1% (104/470) en los que tomaron el medicamento mensualmente en este lapso; razón de momios de 1.255 (IC95% 1.126, 1.399, $p < 0.05$). La prevalencia de asma alguna vez fue de 15.5% (38/245) en los que no tomaron paracetamol y de 20.4% (96/470) en los que lo tomaron mensualmente, razón de momios de 1.113 (0.985, 1.258, $p > 0.05$) (gráfica 7).

DISCUSIÓN

El asma es una enfermedad crónica multifactorial, en la cual participan diversos factores tanto genéticos como ambientales. En base a los resultados obtenidos en nuestro estudio, encontramos que el consumo de paracetamol incrementa el riesgo de presentar sibilancias y asma. Diversos estudios han observado una relación entre el consumo de paracetamol y la presencia de asma⁽⁴⁵⁾. Podemos observar que en las tres ciudades de diferentes entidades federativas estudiadas (Distrito Federal, Ciudad Victoria y Mérida) se encontró en nuestro estudio que el consumo de paracetamol, tanto en los primeros 12 meses de vida, así como el consumo de paracetamol en los últimos 12 meses, es un factor de riesgo para la presencia de sibilancias y asma.

El ISAAC considera como factor predictor para diagnóstico de asma la presencia de sibilancias en los últimos 12 meses de vida y obviamente, la presencia de diagnóstico de asma por un médico, por lo que haremos mas énfasis a los resultados obtenidos en los datos de sibilancias en los últimos 12 meses y asma. El riesgo encontrado entre el antecedente de uso de paracetamol en los primeros 12 meses de vida y la presencia de sibilancias en los últimos 12 meses varió entre 1.17 - 1.34 y con la presencia de asma el riesgo fue de 1.13 - 1.30. El riesgo encontrado entre el uso de paracetamol en los últimos 12 meses con la presencia de sibilancias en los últimos 12 meses varió entre 1.22 – 1.70;

en relación al riesgo de asma con el antecedente de uso de paracetamol en los últimos 12 meses varió entre 1.11 – 1.62. Estos datos concuerdan con los resultados manifestados en la literatura mundial como lo expresa Shaheen en donde encuentra un riesgo de 1.7 hasta 2, dependiendo de la frecuencia del uso de paracetamol ⁽³⁵⁾.

Podemos observar que a pesar de que la prevalencia de asma y sibilancias en los últimos doce meses es mas elevada en la ciudad de Mérida a diferencia de la prevalencia encontrada en el D.F. (12.5% vs 4.7% respectivamente), el riesgo de presentar asma y/o sibilancias está incrementado en el Distrito Federal. Esto lo pudiéramos explicar por dos motivos probables: se ha documentado que en los países con mas ventas de paracetamol tienen mayor prevalencia de asma ⁽⁸⁾ por lo que en la ciudad de México pudiera estar también incrementada la venta de paracetamol a diferencia de las otras dos ciudades estudiadas, por lo que habrá que estudiar las ventas de dicho medicamento y correlacionarlas con el asma y sibilancias. Otro motivo probable es que, como mencionamos previamente, las especies reactivas de oxígeno, son elementos derivados de las células proinflamatorias, presentes también en el asma las cuales son controladas por los antioxidantes ⁽²⁰⁻²⁴⁾, y al haber una disminución en los antioxidantes, hay un desequilibrio y por ende una mayor concentración de especies reactivas de oxígeno. Se ha observado que en ciudades contaminadas (como es el Distrito Federal) hay mayor contenido de sustancias que producen un constante proceso

inflamatorio del tejido pulmonar y por ende una función pulmonar alterada, los cuales, dichos pacientes al suplementarlos con vitaminas antioxidantes protege contra los efectos de los oxidantes externos sobre la función pulmonar^(46,47,48,49,50,51); por lo tanto, en el D.F. se pudiera tener ya de base un desequilibrio entre antioxidantes y especies reactivas de oxígeno, con incremento de las últimas, por lo que al agregar el paracetamol, que produce una disminución del glutatión, incrementa más este desequilibrio, llevando así a un mayor riesgo para sibilancias y/o asma.

El asma al ser una patología multifactorial, en donde intervienen factores genéticos y ambientales, es difícil de estudiar los factores de riesgo. Este estudio realizado tiene la desventaja que es un estudio descriptivo, transversal, observacional, por lo que, pudiera estar sesgado debido a la participación de otros factores como el uso de antibióticos, infecciones, atopia, entre otros. Aunque hay diversos estudios en donde toman en cuenta los factores de confusión y a pesar de esto, persiste el riesgo de asma y sibilancias con el uso de paracetamol^(11,34,37,52).

CONCLUSIÓN

En nuestro estudio, mostramos que el uso de paracetamol esta relacionado como factor de riesgo para la presencia de sibilancias actuales y acumuladas y en el diagnóstico de asma. Este comportamiento fue reproducible en tres entidades de la republica mexicana. Se requieren mas estudios, sobre todo en población pediátrica para determinar fehacientemente la relación entre el consumo de este antiinflamatorio no esteroideo y con el asma.

REFERENCIAS

- 1.- L. von Hertzen, T. Haahtela. Signs of reversing trends in prevalence of asthma. *Allergy* 2005; 60: 283-292
- 2.- Albino Barraza-Villareal L.E., Luz Helena Sanin-Aguirre, Martha María Téllez-Rojo, Marina Lacasaña-Navarro, et al. Prevalencia de asma y otras enfermedades alérgicas en niños escolares de Ciudad Juárez, Chihuahua. *Salud pública de México: vol 43, no. 5, septiembre-octubre 2001*
- 3.- Tatto-Cano MI, Sanin-Aguirre LH, González V, Ruiz-Velasco S, Romieu I. Prevalencia del asma, rinitis y eczema en niños escolares de Cuernavaca, Morelos. *Salud Pública de México*, 1997; 39(6): 497-506.
- 4.- International Study of Asthma and allergies in Childhood, Phase Three Manual; ISAAC International Data Centre, Auckland, New Zealand, July 2000
- 5.- The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; 351; 1225-32
- 6.- Wong GW, Hui DS, Chan HH, Fok TF, Leung R, Zhong NS, et al. Prevalence of respiratory and atopic disorders in Chinese schoolchildren. *Clin Exp Allergy*. 2001; 31: 1225-1231.
- 7.- Beasley R, Ellwood P, Asher I. International patterns of the prevalence of pediatric asthma the ISAAC program. *Pediatr Clin North Am*. 2003; 50: 539-553
- 8.- R.B. Newson, S.O. Shaheen, S. Chinn, P.G.J. Burney. Paracetamol sales and atopic disease in children and adults: an ecological analysis. *Eur Respir J*. 2000; 16: 817-823

- 9.- S.L. Nuttal, J.Williams, M.J. Kendall. Does paracetamol cause asthma?.
Journal of Clin Pharm and Therapeutics. 2003, 28, 251-257
- 10.- A.Fogarty, G.Davey. Paracetamol, antioxidants and asthma. *Clin and exp Allergy*. Jun 2005, vol 25, Issue 6
- 11.- Ihuoma Eneli, Katayoun Sadri, Carlos Camargo Jr, R. Graham Barr. Acetaminophen and the risk of asthma. *Chest* 2005; 127: 604-612
- 12.- Varner A.E., Busse W.W., Lemanske R.F.J. Hypothesis: decreasing use of pediatric aspirin has contributed to the increasing prevalence of childhood asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998; 81: 347-351
- 13.- *Global Strategy for Asthma Management and Prevention* (GINA); NIH Publication No 01-3659 Issued January, 1995 (updated 2002), Management Segment (Chapter 7): Updated 2004 from the 2003 document
- 14.- Lasley MV. Allergic disease prevention and risk factor identification. *Immunol Allergy Clin North Am*. 1999; 19: 149-159
- 15.- Ricardo A. Tan. Sheldon L. Spector. Exercise-Induced asthma: diagnosis and management. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002; 89: 226-236
- 16.- Ahmed M.Hamad, Amy M. Sutcliffe, Alan J. Knox. Aspirin-Induced Asthma. *Drugs*. 2004; 64(21): 2417-2432
- 17.- Babu K. Suresh, Salvi Sundeep. Aspirin and Asthma. *Chest*. Nov 2000, vol 118(5): 1470-1476
- 18.- Judith M.Vonk, H.Marike Boezen, Dirkje S.Postma, Jan P. Schouten, et al. Perinatal risk factor for bronchial hyperresponsiveness and atopy after a follow-up of 20 years. *J Allergy Clin Immunol*. August 2004: vol 114, no. 2

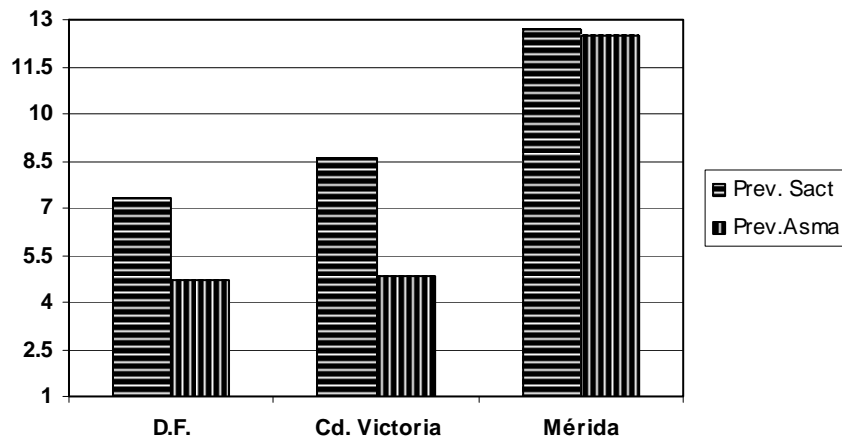
- 19.- Leena C. Von Hertzen. Maternal stress and T-cel differentiation of the developing immune system: Possible implications for the development of asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 109: 923-928
- 20.- G. Caramori, A. Papi. Oxidants and asthma. *Thorax.* 2004; 59: 170-173
- 21.- Ryszard Dworski. Oxidant stress in asthma. *Thorax.* 2000; 55: 51-53
- 22.- Christopher A. Bates, Philip E. Silkoff. Exhaled nitric oxide in asthma: From bench to bedside. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111; 256-262
- 23.- Russell P. Bowler, James D.Crapo. Oxidative stress in allergic respiratory diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 110: 349-356
- 24.- Figen Deveci, Nevin Ilhan, Teyfik Turgut, Nusret Akpolat, et al. Glutathione and nitrite in induced sputum from patients with stable and acute asthma compared with controls. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004; 93: 91-97
- 25.- Jutta Beier, Kai Michael Beeh, David Semmler, Nicole Beike, et al. Increased concetrations of glutahione in induced sputum of patients with mild or moderate allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004; 92: 495-463
- 26.- Ahmad Nadeem, Sunil K. Chhabra, Anbrin Masood, Hanumanthrao G. Raj. Increased oxidative stress and altered levels of antioxidants in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111: 72-78
- 27.- Wu W, Samoszuk M.K. Comhair S.A. et al. Eosinophils generate brominating oxidants in allergen-induced asthma. *J Clin Invest.* 2000; 105: 1455-1463
- 28- Forrest J.A., Clements J.A. Prescott L.F. Clinical pharmacokinetics of paracetamol. *Clinical Pharmacokinetics.* 1982. 7: 93-107

- 29.- Alfred Goodman Gilman, Theodore W. Rall, Alan S. Nies, Palmer Taylor. Goodman y Gilman, Las bases farmacológicas de la terapéutica. 1991. Octava edición. Editorial médica Panamericana, México D.F. pg 641-643
- 30.- Micheli L., Cerretani D., Fiaschi A.I. et al. Effect of acetaminophen on glutathione levels in rat testis and lung. *Environ health Perspect.* 1994; 102 (suppl 9): 63-64
- 31.- Baudoin S.V., Howdle P., O'Grady J.G. et al. Acute lung injury in fulminant hepatic failure following paracetamol poisoning. *Thorax.* 1995; 50:399-402
- 32.- Dimova S., Hoet P.H., Nemery B. Paracetamol (acetaminophen) cytotoxicity en rat type II pneumocytes and alveolar macrophages in vitro. *Biochem Pharmacol.* 2000; 59: 1467-1475
- 33.- Massimo Corradi, Guiseppina Folesani, Roberta Andreoli, Paola Manini, et al. Aldehydes and Glutathione in Exhaled Breath Condensate of Children with asthma exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; vol 167: 395-399
- 34.- Catherine Cohet, Soo Cheng, Claire MacDonald, Michael Baker, et al. Infections, medication use, and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema in childhood. *J Epidemiol Community Health.* 2004; 58; 852-857
- 35.- Shaheen Seif O, Sterne Jonathan A.C., Songhurst Christina E., Burney Peter G.J. Frequent paracetamol use and asthma in adults. *Thorax.* 2000; 55(4): 266-270
- 36.- R. Graham Barr, Catherin C. Wentowski, Gary C. Curhan, Samuel C. Somers, et al. Prospective Study of Acetaminophen Use and Newly Diagnosed Asthma among Women. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 169: 836-841

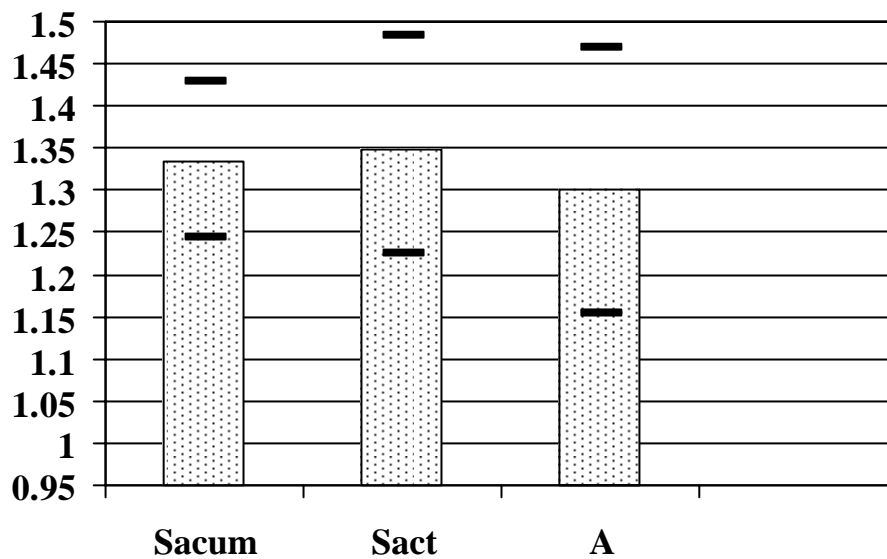
- 37.- S.O. Shaheen, R.B. Newson, A. Sherriff, A.J. Henderson, et al. Paracetamol use in pregnancy and wheezing in early childhood. *Thorax*. 2002; 57: 958-963
- 38.- S.O. Shaheen, R.B. Newson, A.J. Henderson, J.E. Headley, et al. Prenatal paracetamol exposure and risk of asthma and elevated immunoglobulin E in childhood. *Clin Exp Allergy*. 2005; 35: 18-25
- 39.- S.L. Nuttall, J.N. Khan, G.H. Thorpe, N.Langford, et al. The impact of therapeutic doses of paracetamol on serum total antioxidant capacity. *J Clin Pharm and Therapeutics*. 2003; 28: 289-294
- 40.- V. Kvedariene, A.M Bencherioua, D. Messaad, P. Godard, et al. The accuracy of the diagnosis of suspected paracetamol (acetaminophen) hypersensitivity: results of a single-blinded trial. *Clin Exp Allergy*. 2002; 32: 1366-1369
- 41.- Russel A. Settipane, Paula J. Schrank, Ronald A. Simon, David A. Mathison, et al. Prevalence of cross-sensitivity with acetaminophen in aspirin-sensitive asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 1995; vol 96(4)
- 42.- XII Censo General de la Población y Vivienda 2000 del Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. INEGI
- 43.- Ellwood P., Asher MI, Beasley R, et al; *The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC); Phase Three rationale and methods*; Int J Tuberc Lung Dis; 2005; 9:10-16
- 44.- Weiland S, Beasley R, Strachan D.; *Guidelines for the translation of questionnaires*; <http://isaac.auckland.ac.nz/phaseOne/translation/written.html>. Accessed January 17,2005

- 45.- Del Río Navarro Blanca; Identification of asthma risk factors in Mexico City in an International Study of Asthma and Allergy in Childhood survey; *Allergy and Asthma Proceedings*; Jul-Ago 2006, vol 27, no 4
- 46.- Romieu I, Meneses F, Ruiz S, et al: Effects of air pollution on the Respiratory Health of asthmatic Children living in Mexico City; *Am J Respir Crit Care Med*; 1996; 154: 300-7
- 47.- Romieu I, Meneses F, Sienra-Monge JLL, et al: Effects of urban air pollutants on emergency visits for childhood asthma in Mexico City; *J Epidemiol*; 1995; 141:546-53
- 48.- Romieu I, Meneses F, Ruiz S, et al: Effects of intermittent ozone exposure on peak expiratory flow and respiratory symptoms among asthmatic children in Mexico City; *Arch environmental Health*; 1997; 52 (5):368-376
- 49.- Romieu I, Meneses F, Ramirez M, et al; Antioxidant supplementation and respiratory functions among workers exposed to high levels of ozone; *Am J Respir Crit Care Med*; 1998; 158:226-232
- 50.- O'Neill MS, Ramirez-Aguilar M, Meneses-Gonzales F, et al: Ozone Exposure among Mexico City outdoor workers; *J Air & Waste Manage Assoc*; 2003; 53:339-346
- 51.- Meneses-Gonzalez F, Romieu-D I, Sienra-Monge JLL, et al: Asma en población infantil y su relación con los contaminantes ambientales aéreos de la ciudad de México. Un estudio de cohorte. México,1991 Diseño metodológico: *Revista Alergia México*; 1996;volXLIII, n3:66-72
- 52.- Lesko SM, Mitchell AA; The safety of acetaminophen and ibuprofen among children younger than two years old. *Pediatrics*; 1999; 104: 39e

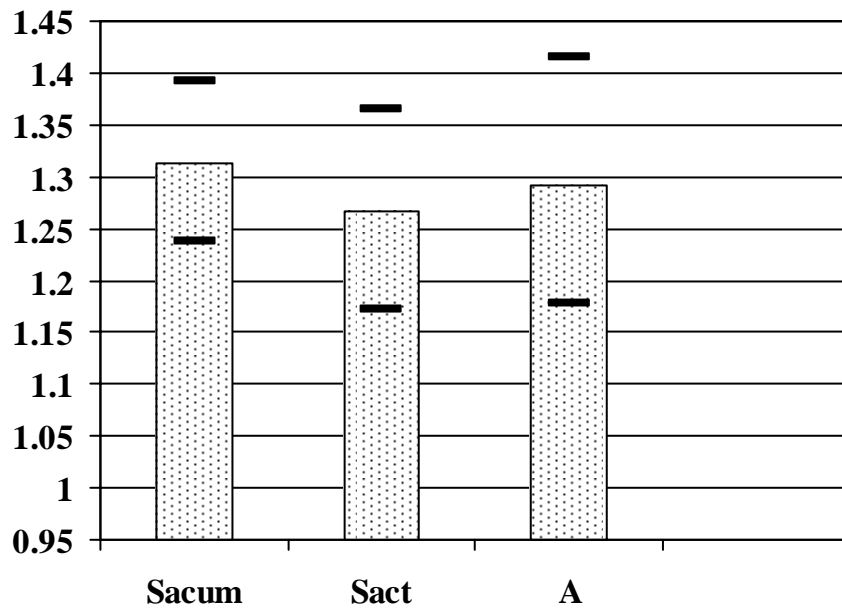
GRÁFICAS DE LOS RESULTADOS



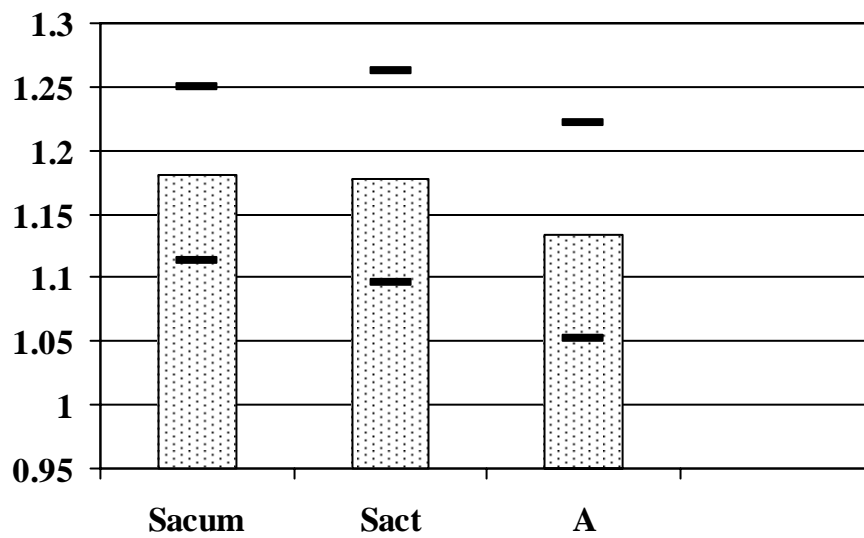
Gráfica 1. Prevalencia de Sibilancias en los últimos 12 meses (Sact) y Asma en niños de 6-7 años del Norte del DF, Cd. Victoria, Tamaulipas y Mérida Yucatán



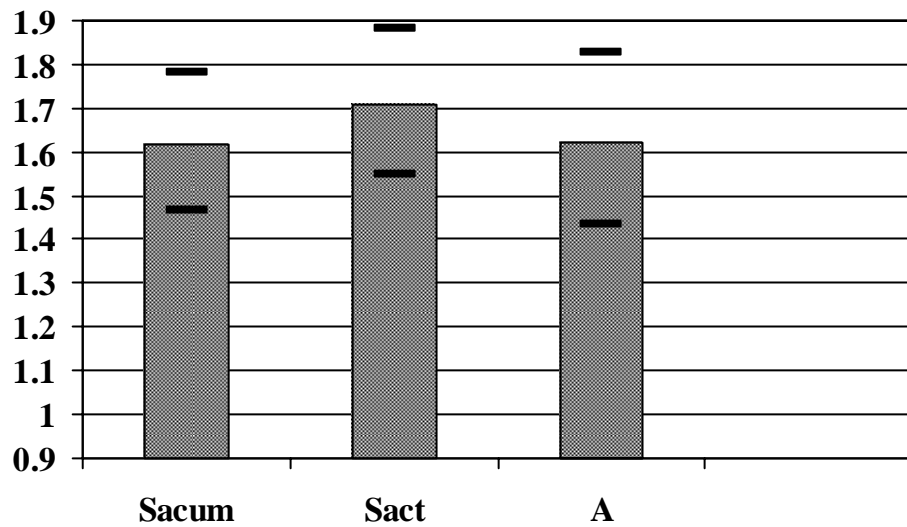
Gráfica 2. Riesgo Relativo con Intervalo de Confianza 95% (IC95%) en el uso de paracetamol en los primeros 12 meses de vida con la presencia de Sibilancias en alguna época de su vida (Sacum), Sibilancias en los últimos 12 meses (Sact) y asma (A) en niños de 6-7 años de la Ciudad de México



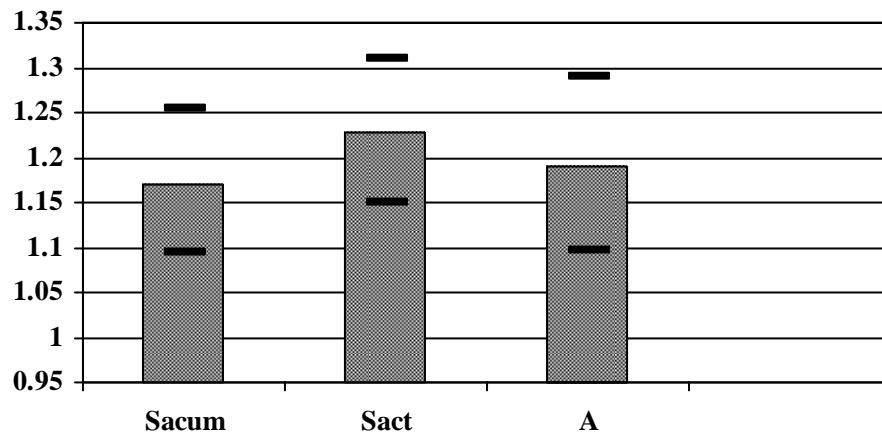
Gráfica 3. Riesgo Relativo con Intervalo de Confianza 95% (IC95%) en el uso de paracetamol en los primeros 12 meses de vida con la presencia de Sibilancias en algún periodo de su vida (Sacum), Sibilancias en los últimos 12 meses (Sact) y asma (A) en niños de 6-7 años de ciudad Victoria, Tamaulipas



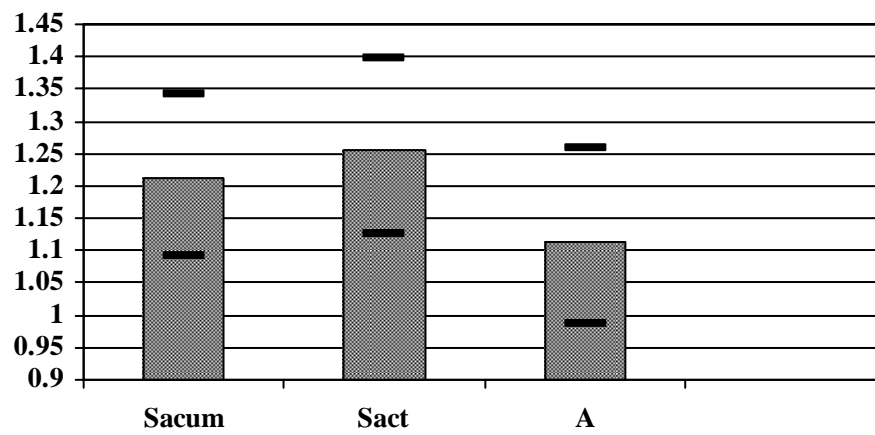
Gráfica 4. Riesgo Relativo con Intervalo de confianza 95% (IC95%) en el uso de paracetamol en los primeros 12 meses de vida con la presencia de Sibilancias en alguna época de su vida (Sacum), Sibilancias en los últimos 12 meses (Sact) y asma (A) en niños de 6-7 años de Mérida, Yucatán



Gráfica 5. Riesgo Relativo con Intervalo de confianza 95% (IC95%) en el uso de paracetamol en los últimos 12 meses con la presencia de Sibilancias alguna vez en su vida (Sacum), Sibilancias en los últimos 12 meses (Sact) y asma (A) en niños de la Cd. de México



Gráfica 6. Riesgo Relativo con Intervalo de confianza 95% (IC95%) en el uso de paracetamol en los últimos 12 meses con la presencia de Sibilancias durante su vida (Sacum), Sibilancias en los últimos 12 meses (Sact) y asma (A) en niños de Cd. Victoria, Tamaulipas



Gráfica 7. Riesgo Relativo con Intervalo de confianza 95% (IC95%) en el uso de paracetamol en los últimos 12 meses con la presencia de Sibilancias en alguna época de su vida (Sacum), Sibilancias en los últimos 12 meses (Sact) y asma (A) en niños de Mérida, Yucatán

ANEXOS

Anexo 1. Mapa del Distrito Federal (D.F.) y su división por Delegaciones.



Anexo 2. Mapa del Estado de Yucatán y su división municipal



Anexo 3. Mapa del Estado de Tamaulipas y su división municipal



Anexo 4. Características poblacionales de las delegaciones del DF estudiadas de acuerdo al XII Censo General de la Población y Vivienda 2000 del Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. INEGI

Delegación del D.F. y/o municipio, Edad	Población Total	Distribución Según Sexo	
		Hombre	Mujer
-D.F. (16 delegaciones)	8,605,239	4,110,485	4,494,754
-Venustiano Carranza	462,806	219,200	243,606
6 años	7,815	3,987	3,828
7 años	7,861	4,070	3,791
-Gustavo A. Madero	1,235,542	595,133	640,409
6 años	22,062	11,093	10,969
7 años	22,043	11,210	10,833
-Azcapotzalco	441,008	210,101	230,907
6 años	7,401	3,769	3,632
7 años	7,200	3,629	3,571
-Miguel Hidalgo	352,640	160,132	192,508
6 años	4,828	2,439	2,389
7 años	4,932	2,495	2,437

Anexo 5. Características poblacionales del municipio de Mérida, Yucatán y del municipio de Victoria, Tamaulipas de acuerdo al XII Censo General de la Población y Vivienda 2000 del Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. INEGI

Estado, Municipio, Edad	Población Total	Distribución según sexo	
		Masculino	Femenino
-Estado de Yucatán	1,658,210	818,205	840,005
-Municipio de Mérida	705,055	339,543	365,512
6 años	14,066	7,020	7,046
7 años	14,160	7,107	7053
-Estado de Tamaulipas	2,753,222	1,359,874	1,393,348
-Municipio de Victoria	263,063	128,250	134,813
6 años	5,881	3,016	2,865
7 años	5,733	2,979	2,754

Anexo 6. Cuestionario ISAAC sobre cuestión ambiental

1.- ¿Cuánto pesa su hijo? Kg			
2.- ¿Cuánto mide su hijo? metros			
3.- En los pasados 12 meses, en promedio, ¿qué tan frecuentemente su hijo comió o bebió los siguientes alimentos?			
	Ocasionalmente o nunca	1-2 veces por semana	3 o mas veces por semana
Carne (res, cerdo, pollo, cordero)			
Pescado mariscos Frutas			
Vegetales (verduras y leguminosas)			
Cereales (incluyendo pan)			
Sopa de pasta (fideos, coditos, etc.)			
Arroz			
Mantequilla			
Margarina			
Nueces, cacahuates			
Papas			
Leche			
Huevo			
Hamburguesas, hot dogs			
Tortillas.			
4.- ¿Cuántas veces a la semana realiza su hijo ejercicio físico lo suficientemente intenso como para agitar su respiración? (ocasionalmente o nunca, 1 o 2 veces por semana, 3 o más veces por semana)			
5.- Durante una semana normal ¿Cuántas horas al día ve la televisión su hijo? (menos de una hora, de 1 a 2 horas, de 3-4 horas, 5 horas o más)			
6.- ¿Qué tipo de combustible se utiliza habitualmente en su casa para cocinar? (electricidad, gas butano (cilindro) o gas natural (tubería), otro)			
7.- ¿Qué tipo de combustible utilizan habitualmente para calentar su casa? (electricidad, gas (calentador de gas), leña, carbón o petróleo, ninguno, otro)			
8.- ¿Se le dio a su hijo frecuentemente paracetamol (Tempra, Panadol o Tylenol) para la fiebre durante los primeros 12 meses de su vida? (si, no)			

9.- En los últimos 12 meses, ¿Qué tan frecuentemente en promedio le dio a su hijo paracetamol (Tempra, Panadol o Tylenol)? (nunca, por lo menos una vez al año, por lo menos una vez al mes)

10.- Tomó su hijo antibiótico en los primeros 12 meses de su vida? (si,no)

11.- ¿Cuántos hermanos y hermanas mayores tiene su hijo en total?

12.- ¿Cuántos hermanos y hermanas menores tiene su hijo en total?

13.- ¿Su hijo o hija nació en este país? (si,no)

14.- Si contesta NO, ¿Durante cuantos años ha vivido su hijo en este país?

15.- ¿Cuál es el nivel de escolaridad de la madre del niño? (primaria [completa o incompleta], secundaria [completa o incompleta], preparatoria [completa o incompleta])

16.- ¿Qué tan frecuentemente durante el día pasan camiones por la calle donde usted vive?

(nunca, ocasionalmente, frecuentemente durante el día, durante la mayor parte del día)

17.- ¿Cuál fue su peso de su hijo al nacer?

18.- Recibió su hijo leche materna? (si, no)

19.- ¿Tuvo usted gato en su casa durante el primer año de vida de su hijo? (si,no)

20.- ¿Ha tenido gato en su casa en los últimos 12 meses? (si,no)

21.- ¿Tuvo usted perro en su casa durante el primer año de vida de su hijo? (si,no)

22.- ¿Ha tenido perro en su casa en los últimos 12 meses? (si,no)

23.- ¿Tuvo su hijo contacto en forma regular con animales de granja (vacas, cabras, ovejas, cerdos, gallinas, pollos o pavos? (si,no)

24.- ¿Tuvo la madre del niño contacto regular con animales de granja (vacas, cabras, ovejas, cerdos, gallinas, pollos o pavos) durante la gestación (embarazo) de su hijo? (si,no)

25.- ¿Fuma cigarrillos la madre del niño o la persona encargada de su cuidado? (si,no)

Si respondió SI, ¿Cuántos cigarrillos al día fuma, ya sea la madre del niño o la persona encargada de su cuidado?

26.- ¿Fuma cigarrillos el padre del niño o la persona encargada de su cuidado? (si,no)

Si respondió SI, ¿Cuántos cigarrillos al día fuma, ya sea el padre del niño o el hombre encargado de su cuidado?

27.- ¿Fumó cigarrillos la madre del niño o la persona encargada de su cuidado durante el primer año de vida del niño? (si,no)

28.- ¿Cuántas personas de las que habitan en su casa (incluyendo los padres del niño) fuman cigarrillos?

Anexo 7. Cuestionario ISAAC sobre asma y sibilancias

Cuestionario sobre asma y sibilancias

1.- Alguna vez en su vida tuvo su hijo sibilancias o silbido de pecho?

(si___,no___)

Si contestó NO, por favor pase a la pregunta 6.

2.- En los últimos 12 meses, ¿tuvo su hijo sibilancias o silbido de pecho?

(si___,no___)

Si contestó NO, por favor pase a la pregunta 6.

3.- ¿Cuántos ataques de sibilancia o silbido de pecho tuvo su hijo en los últimos 12 meses?

(ninguno___, 1 a 3___, 4 a 12___, mas de 12___)

4.- En los últimos 12 meses, ¿Cuántas veces despertó su hijo en las noches a causa de sibilancias o silbido de pecho?

(nunca___,menos de una noche por semana___, una o mas noches por semana___)

5.- ¿En los últimos 12 meses, han sido las sibilancias o el silbido de pecho tan fuerte como para no dejarlo hablar mas de una o dos palabras entre cada respiración?

(si___,no___)

6.- ¿Alguna vez le han diagnosticado asma a su hijo?

(si___,no___)

7.- ¿En los últimos 12 meses tuvo su hijo sibilancias o silbido de pecho durante o después del ejercicio o correr?

(si___,no___)

8.- ¿En los últimos 12 meses tuvo su hijo tos seca en la noche, aparte de la tos asociada a catarrros o infecciones respiratorias?

(si___,no___)

9.- ¿Su hija o hijo nació por cesárea?

(si___,no___)