



UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO

Colegio de Ciencias de la Salud

Factores asociados a la persistencia de sibilancias recientes en niños y adolescentes entre 7 a 15 años de edad del área urbana de la Provincia de Esmeraldas durante los años 2008 – 2009.

Brenda Lorena Pillajo Sánchez

Pablo Endara, MSc, MD, Director de Tesis

Tesis de grado presentada como requisito para la obtención del título de médico

Cumbayá, Mayo 2013

Universidad San Francisco de Quito

Colegio de Ciencias de la Salud

HOJA DE APROBACIÓN DE TESIS

Factores asociados a la persistencia de sibilancias recientes en niños y adolescentes entre 7 a 15 años de edad del área urbana de la Provincia de Esmeraldas durante los años 2008 – 2009.

Brenda Lorena Pillajo Sánchez

Pablo Endara, MSc, MD.
Director de tesis

.....

Jorge Gabela, MD.
Miembro del comité de tesis

.....

Mishell Grunauer, Ph.D, MD.
Decana del Colegio de Ciencias de la Salud y Miembro del comité de tesis

.....

Quito, 07 Mayo 2013

© DERECHOS DE AUTOR

Por medio del presente documento certifico que he leído la Política de Propiedad Intelectual de la Universidad San Francisco de Quito y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo de investigación quedan sujetos a lo dispuesto en la Política.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo de investigación en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma: _____

Nombre: Brenda Lorena Pillajo Sánchez

C. I.: 171793286-5

Lugar: Cumbayá

Fecha: 07 Mayo 2013

DEDICATORIA

A mis padres, Ing. Edgar Pillajo Fernández y con especial cariño a la Sra. Julia Sánchez Castelo, quien siempre ha creído en mi y ha sido no sólo mi madre, sino también mi amiga inseparable, incondicional y ejemplo de mujer. A mi único, querido hermano y futuro chef, Edgar Pillajo Sánchez. A mis abuelitos Carlos, Carmen, Ricardina y para ti querido Valentín, que estarías muy orgulloso de verme hoy, y a toda mi familia por aceptar mi ausencia en las fechas especiales.

Con amor

Brendy

AGRADECIMIENTOS

A Pablo Endara, Jorge Gabela y Michelle Grunauer por aceptar y apoyar mi tema de tesis.

A mi padre, madre y hermano que son mi causa de luchar cada día.

A Juan Carlos Villalba que ha sido un gran apoyo en mi desarrollo profesional.

A mis familiares y amigos.



RESUMEN

Introducción: Determinar quiénes están en riesgo de persistir con síntomas de sibilancias, y poder, potencialmente, predecir quiénes van a desarrollar asma a largo plazo, es una pregunta con relevancia preventiva que no ha sido aún respondida debido a la falta de comprensión de la historia natural del asma, enfermedad que se ha convertido en un importante problema de salud pública de las poblaciones urbanas en América Latina.

Objetivo: Identificar los factores asociados a la persistencia de sibilancias recientes en niños y adolescentes de 7 a 15 años de edad en el área urbana de la Provincia de Esmeraldas durante los años 2008 – 2009, con el fin de identificar posibles factores prevenibles.

Materiales y métodos: Por medio de un estudio observacional, transversal y analítico, niños que persistieron y que no persistieron con síntomas de sibilancias fueron identificados a partir de un grupo de niños que formaron parte de dos estudios epidemiológicos previos realizados en el área urbana de la ciudad de Esmeraldas, que tuvo como objetivo identificar casos y controles en relación a silbido durante el último año, en los años 2008 a 2009. La muestra total fue de 180 participantes en total.

Resultado: 112 niños y adolescentes que persistieron con sibilancias y 68 niños y adolescentes que no persistieron con sibilancias fueron la población de estudio. El uso de leña o carbón como combustibles alternativos a más de gas (OR 0.09 95% IC 0.02- 0.35 P < 0.0001) y la exposición pasiva actual a tabaco por parte de otro

familiar (OR 0.43 95% IC 0.22-0.80 P = 0.008) son factores asociados negativa e independientemente al riesgo de persistir con sibilancias, respectivamente. Mientras que la exposición a gato alguna vez en la vida estuvo positiva e independientemente asociada con la persistencia del silbido (OR 1.83 95% IC 0.99 – 3.38 P= 0.050). La atopia medida por la prueba de punción cutánea (Skin prick testing, SPT) estuvo asociada de forma positiva, pero no significativamente con la persistencia de sibilancias (OR 2.28 95% IC 0.96-5.39 P= 0.055).

Discusión: Este estudio ha tratado de comparar la prevalencia de factores socio-demográficos, socio-económicos y factores biológicos como sensibilidad cutánea a alérgenos entre niños y adolescentes con persistencia de sibilancias y no persistencia de sibilancias recientes (en el último año). Los principales hallazgos que este estudio encontró son dos. Primero, que el uso de leña o carbón como combustibles alternativos para la cocción a más de gas y la exposición pasiva actual a tabaco por parte de otro familiar son factores asociados a la disminución de la persistencia de sibilancias. Mientras que la exposición a gato alguna vez en la vida es un factor de riesgo para la persistencia de sibilancias

Palabras claves: Persistencia de sibilancias, sibilancias, asma, atopia, sensibilidad a alérgenos.

ABSTRACT

Background: To determine who is at risk of persistent wheezing symptoms and to potentially predict who will develop asthma in the long term, it is a question with preventive relevance that has not yet been answered due to lack of understanding of history natural asthma, a disease that has become a major public health problem in urban populations in Latin America.

Objectives: To identify factors associated with the persistence of recent wheezing in children and teenagers aged 7-15 years old in the urban area of the Province of Esmeraldas during the years 2008-2009, in order to identify possible preventable factors.

Materials and Methods: Through an observational study, cross-sectional and analytical children who persisted with symptoms and those who persisted with no symptoms of wheezing were identified from a group of children who took part in two previous epidemiological studies conducted in a urban area city of Esmeraldas, which aimed to identify cases and controls in relation to wheezing in the last year, in the years 2008-2009. The total sample was 180 participants in total.

Results: 112 children and teenagers who persisted with wheezing and 68 children and adolescents who persisted with no wheezing were the study population. The use of wood or coal as alternative fuel besides gas (OR 0.09 95% CI 0.02 to 0.35 P <0.0001) and current passive exposure to snuff by another family member (OR 0.43 95% CI 0.22 to 0.80 P = 0.008) are negative factors independently associated with the risk of persistent wheeze, respectively. While exposure to cat ever in life

was positively and independently associated with persistent wheezing (OR 1.83 95% CI 0.99 - 3.38 P = 0.050). The atopy measured by skin prick test (Skin prick testing, SPT) was associated positively, but not significantly with persistent wheezing (OR 2.28 95% CI 0.96-5.39 P = 0.055).

Discussion: This study sought to compare the prevalence of socio-demographic, socio-economic and biological factors such as skin sensitivity to allergens among children and teenagers with persistent wheezing and no recent wheezing persistence (within the last year). The main findings of this study found two. First, the use of wood or charcoal as alternative fuels for cooking besides gas and over current passive exposure to snuff by another family member are factors associated with decreased persistence of wheezing, while exposure to cat ever in life is a risk factor for persistent wheezing.

Key words: Persistence of wheezing, wheezing, asthma, atopy, sensitivity to allergens.

TABLA DE CONTENIDO

| | |
|--------------------------------------------------------------------------|----|
| HOJA DE APROBACIÓN DE TESIS | 3 |
| © DERECHOS DE AUTOR | 4 |
| DEDICATORIA | 5 |
| AGRADECIMIENTOS | 6 |
| RESUMEN | 7 |
| ABSTRACT | 9 |
| TABLA DE CONTENIDO | 11 |
| INTRODUCCIÓN AL PROBLEMA..... | 13 |
| JUSTIFICACIÓN | 16 |
| OBJETIVOS | 19 |
| REVISIÓN DE LA LITERATURA | 21 |
| MARCO TEÓRICO..... | 22 |
| Asma y sibilancias | 23 |
| Fenotipos de asma y sibilancias | 26 |
| Factores asociados a la persistencia o desaparición de sibilancias | 32 |
| Atopia | 32 |
| Raza y genética..... | 34 |
| Calidad del aire..... | 36 |
| Vivienda..... | 36 |
| Tabaquismo pasivo | 37 |
| Lactancia | 38 |
| Infección parasitaria..... | 38 |
| METODOLOGÍA Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN | 39 |
| Tipo de diseño metodológico: | 39 |
| Población y Muestra: | 39 |
| Instrumento:..... | 40 |
| Prueba de punción cutánea, SPT (Skin prick testing):..... | 40 |
| Criterios de inclusión: | 41 |
| Criterios exclusión: | 41 |
| Variables dependientes: | 41 |
| Variables independientes:..... | 41 |
| Características especiales relacionadas con el estudio..... | 42 |

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y RESULTADOS..... | 43 |
| ANÁLISIS MULTIVARIADO | 57 |
| DISCUSIÓN | 58 |
| CONCLUSIONES..... | 64 |
| RECOMENDACIONES | 65 |
| REFERENCIAS..... | 66 |
| ANEXOS | 74 |
| Anexo A: Carta de aceptación Comité de Bioética Universidad San Francisco de Quito | 74 |
| Anexo B: Cuestionario modificado ISAAC de factores de riesgo para alergias y asma..... | 75 |
| Anexo C: Formato único de protocolo de tesis | 76 |

INTRODUCCIÓN AL PROBLEMA

La sibilancia es un síntoma que denota dificultad de la salida del aire por el árbol bronquial, es poco específico ya que es común en múltiples enfermedades respiratorias en los niños, y puede ser un proceso benigno, autolimitado o por el contrario advertir el desarrollo de asma (1). Durante el primer año de vida, casi el 50% de niños tienen sibilancias, aunque sólo el 20% continuará con sibilancias en la infancia tardía (2). Uno de cada tres niños tendrá un episodio de sibilancias antes de los 3 años (3). Varias enfermedades pueden presentarse con sibilancias durante la niñez, sin ser asma, mientras que niños con asma pueden no presentar sibilancias. Es difícil identificar a aquellos niños que persistirán con sibilancias en la vida adulta, debido a la variación en la expresión de los síntomas y la exposición a diferentes factores de riesgo en función del tiempo.

Diversos estudios han definido algunos fenotipos de sibilancias e instrumentos para clasificar y predecir la cronicidad del silbido, basados en las características de los niños y los factores de riesgo asociados (4). Los factores clásicamente relacionados con el asma son: atopia, hiperactividad de la vía aérea, edad, antecedentes familiares de asma, exposición medioambiental a alérgenos, infecciones virales, función pulmonar, contaminación, obesidad, condiciones de vivienda, acceso a atención de salud, así como a agentes sociales, psicológicos, y económicos que a menudo son poco apreciados (6,7). Y aunque no claramente

demostrados como factores de riesgo o protectivos las infecciones parasitarias (5) han sido vinculadas tanto al incremento (8) como disminución (9) del asma.

En la evolución poco predecible del asma existen niños en los que las sibilancias se resuelven espontáneamente, mientras que otros niños persisten con esta sintomatología. Las consecuencias son múltiples y afectan, además, del paciente, a su entorno familiar. Las consecuencias clínicas incluyen trastornos del sueño, limitaciones en la actividad física, consecuentes visitas al médico, e incluso a las salas de emergencias y hospitalizaciones (10), que pueden ser más que un problema de salud. Las secuelas socio económicas son retraso y ausentismo escolar, provocando alteraciones en la dinámica familiar por desgaste e impacto directo en los padres de familia y cuidadores, haciendo que la enfermedad asmática afecte al funcionamiento global del niño, ya que puede repercutir en su comportamiento y estado emocional, familiar, social, escolar, con un alto temor y riesgo vital para quienes cursan un episodio transitorio de asma.

La asociación entre los factores asociados a la persistencia o no de sibilancias y posterior desarrollo de asma en la infancia y la vida adulta no está bien establecida. Lo que contribuye a la falta de entendimiento de la historia natural del asma. La identificación y prevención adecuada de los factores que determinan la persistencia de las sibilancias y sus “disparadores” en niños escolares (grupo de mayor riesgo) de desarrollar asma puede ayudar a predecir resultados a largo plazo, mejorar la prevención y reducir la necesidad del paciente

de usar medicamentos. Pero la capacidad de identificar a estos niños sigue siendo muy limitada (11). No están claros cuáles serían los tratamientos más eficaces para cada fenotipo de sibilancias en particular o si la intervención temprana puede alterar el curso y el resultado en el tiempo (12). Por lo tanto, investigar y definir cuáles son los factores que están asociados a la persistencia o desaparición de las sibilancias en niños entre 7 a 15 años de edad del área urbana de la Provincia de Esmeraldas durante los años 2008 – 2009 podría permitir mejorar las intervenciones preventivas para nuestra población, y potencialmente reducir la morbilidad y la mortalidad.

JUSTIFICACIÓN

La relación entre sibilancias, sus factores de riesgo, y el desarrollo posterior de asma en la infancia y la vida adulta no es clara y tampoco ha sido establecida aún, lo que se atribuye a la falta de comprensión de la historia natural del asma, enfermedad que se ha convertido en un importante problema de salud pública de las poblaciones urbanas en América Latina debido a la falta de recursos económicos, de un diagnóstico oportuno y del conocimiento de factores asociados a la persistencia de las sibilancias (5). Al asma se la puede identificar, ya sea clínica o epidemiológicamente (12). El diagnóstico clínico determina al asma o las sibilancias, en base a la historia clínica, examen físico, pruebas de función pulmonar, laboratorio clínico que incluye marcadores de atopia como niveles de Ig E o la prueba de punción cutánea (Skin prick testing, SPT) para el caso del asma atópico (14) y en ocasiones imagen (radiografía de tórax).

Mientras que la mayoría de los estudios epidemiológicos han sugerido que hay varios fenotipos de asma, lo que refleja un grupo heterogéneo de condiciones que siguen una vía final común caracterizada por la obstrucción recurrente de las vías respiratorias, e incluyen: sibilancias precoces transitorias (sibilancias hasta los 3 años), sibilancias no atópicas de la primera infancia y los primeros años escolares, y sibilancias o asma mediadas por inmunoglobulina tipo E (IgE) (13).

La sibilancia, que consiste en un sonido musical continuo en el tórax, mayor a 250 milisegundos, es un síntoma común, característico de enfermedades

respiratorias en los niños, varias de ellas pueden presentarse con sibilancias durante la niñez, sin ser asma, mientras que niños con asma pueden no presentar sibilancias, constituyéndose un problema frecuente en todo el mundo (1). El estudio multicéntrico Internacional de Asma y Alergias en la Infancia fase III (International Study of Asthma and Allergy in Childhood, ISAAC) “estima un incremento anual en la prevalencia de sibilancias recientes del 0,32% en adolescentes entre 13 y 14 años de 15 centros de estudio en nueve países de América Latina” (4). Sin embargo, esta sintomatología potencialmente podría desaparecer en muchos niños, sin que se conozcan claramente las razones.

Existen varias clasificaciones de los fenotipos de sibilancias como la del estudio Tucson Children’s Respiratory Study (TCRS) (2) y el Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) (17,20). Sin embargo, la aplicación de estos fenotipos para diversas poblaciones no ha sido determinada todavía y tampoco está claro cuáles serían los tratamientos más eficaces para cada fenotipo de sibilancias en particular o si la intervención temprana puede alterar el curso y el resultado a través del tiempo (15, 16). Así, la identificación adecuada de factores asociados al desarrollo de asma en niños de edad escolar, quienes son más propensos a tener asma persistente puede ayudar a predecir resultados a largo plazo y mejorar la prevención y el tratamiento, pero la capacidad de identificar a estos niños sigue siendo muy limitada (4). De manera que este estudio intentará investigar cuáles son los factores que están asociados a la persistencia de las sibilancias, mediante la comparación de la atopia entre los

niños que persisten con sibilancias y en los niños que dejan de tener dicho síntoma en un periodo de tiempo de 1 año. Los resultados podrían proveer información sobre los potenciales mecanismos asociados con la desaparición de síntomas asociados al asma y a las sibilancias (5,13).

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Identificar los factores asociados a la persistencia de sibilancias recientes en niños y adolescentes entre 7 a 15 años de edad del área urbana de la Provincia de Esmeraldas durante los años 2008 – 2009.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Investigar los factores demográficos, medio ambientales y biológicos que están asociados a la persistencia de sibilancias recientes en niños y adolescentes entre 7 a 15 años de edad del área urbana de la Provincia de Esmeraldas durante los años 2008 – 2009.
2. Comparar la prevalencia de atopia entre los niños y adolescentes en los que persisten las sibilancias con la prevalencia de atopia de los niños y adolescentes en los que desaparecieron las sibilancias.

HIPÓTESIS

Hipótesis nula:

La atopia no es un factor biológico asociado a la desaparición de sibilancias en niños y adolescentes.

Hipótesis alternativa:

La atopía es el principal factor biológico asociado al mantenimiento de sibilancias en niños y adolescentes.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores demográficos, medio ambientales y biológicos asociados a la desaparición de sibilancias en niños y adolescentes?

¿Es la atopía un factor que influye en la persistencia de sibilancias en niños y adolescentes?

DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

Silbido/ sibilancias: fueron definidas en base a las respuestas que dieron los padres de familia a las preguntas 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148 y 149 del cuestionario ISAAC. (Ver anexos)

Sibilancias recientes: Sibilancias en los últimos 12 meses.

Factores socio-demográficos: Edad, género y raza.

Factores socio-económicos: instrucción académica, ocupación de los padres, ingreso mensual, propiedad de la vivienda, materiales de construcción de la vivienda, combustibles para cocción, servicios básicos (fuente de agua, eliminación de excretas) y asistencia a la guardería.

Factores biológicos: atopía, definida por medio de sensibilidad a alérgenos.

REVISIÓN DE LA LITERATURA

La revisión de la literatura que se presenta a continuación bajo el título de marco teórico está desarrollada en base a algunos de los factores de riesgo que han sido asociados a la persistencia de sibilancias hasta la actualidad. Se incluirán sólo artículos de revistas científico – médicas, conocidos como papers, hallados después de una búsqueda sistemática en Internet, por palabras clave, lectura de autores reconocidos en el área y la utilización de referencias de artículos importantes.

Géneros de literatura incluidos en la revisión

La información provendrá exclusivamente de publicaciones de revistas científico –médicas (Papers).

Pasos en el proceso de revisión de la literatura

Para la generación, estructuración y organización de los temas de la revisión de la literatura se utilizaron los siguientes métodos: lluvia de ideas por palabras clave; búsqueda en Internet; lectura de autores reconocidos en el área; utilización de referencias de artículos importantes.

Formato de la revisión de la literatura

El diseño de la revisión bibliográfica se basa en temas, haciendo énfasis en los factores asociados a la persistencia de la sibilancias.

MARCO TEÓRICO

La relación entre sibilancias, factores de riesgo, desarrollo posterior de asma en la infancia y la vida adulta no es clara y tampoco ha sido establecida aún, lo que se atribuye a la falta de comprensión de la historia natural del asma, enfermedad que se ha convertido en un importante problema de salud pública de las poblaciones urbanas en América Latina (5). La sibilancia es un síntoma frecuente que se presenta en los niños de todo el mundo; es típico en enfermedades respiratorias. (6)

Es difícil identificar a aquellos niños que persistirán con sibilancias en la vida adulta, debido a la variación en la expresión de los síntomas y la exposición a diferentes factores de riesgo en función del tiempo. Diversos estudios han definido algunos fenotipos de sibilancias e instrumentos para clasificar y predecir la cronicidad del silbido, basados en las características de los niños y los factores de riesgo asociados (4). Los factores relacionados con el asma son: atopia, hiperactividad de la vía aérea, edad, antecedentes familiares de asma, exposición a alérgenos, infecciones virales y parasitarias (5), función pulmonar, contaminación, obesidad, condiciones de vivienda, acceso a atención de salud, así como a agentes sociales, psicológicos, y económicos que a menudo son poco apreciados (6,7).

Asma y sibilancias

El asma es una enfermedad, crónica, muy común en niños, caracterizada por ataques recurrentes de falta de aire y sibilancias, cuya gravedad y frecuencia varían de una persona a otra. Según la Organización Mundial de la Salud, en el año 2011, existían 235 millones de personas con diagnóstico de asma que afecta a los individuos sin importar el desarrollo del país al que pertenezcan, las muertes por asma superan el 80% en países de ingresos medios-bajos y bajos; en la evolución no predecible del asma existen niños en los que las sibilancias se resuelven espontáneamente, mientras que otros niños persisten con sibilancias, por lo que es muy común, que el asma no tenga un diagnóstico, ni un tratamiento adecuado lo que desencadena múltiples consecuencias que afectan, además, del paciente, a su entorno familiar y social (17).

Las consecuencias clínicas pueden ser más que un problema de salud y sumadas a las secuelas socio económicas son generan cambios inesperados en la dinámica familiar por desgaste e impacto directo en los padres de familia y cuidadores, haciendo que la enfermedad asmática afecte al funcionamiento global del niño, ya que puede repercutir en su comportamiento y estado emocional, familiar, social, escolar, con un alto temor y riesgo vital para quienes cursan un episodio transitorio de asma. Si no se aplican medidas urgentes, la mortalidad aumentaría 20% en los siguientes 10 años. Aunque, el asma no es una enfermedad curable, el diagnóstico oportuno, el tratamiento y educación adecuada cambiarán la evolución y consecuencias de esta enfermedad (17).

El asma todavía es un problema de salud pública en los Estados Unidos en los niños (19). No solo ha incrementado la prevalencia del asma durante la edad escolar, además, existe evidencia de que la prevalencia de condiciones como el asma y las sibilancias han ido incrementando a nivel mundial en los últimos cuarenta años (18, 20, 21), por ejemplo para el año 2009, fueron estimados 17,5 millones de adultos y 7,1 millones de niños con asma (22) de los 9,5 millones de adultos y los 5 millones de niños con asma que se registraron en el año 1995 en Estados Unidos (23). Sin embargo, otros estudios han demostrado que, actualmente, se ha llegado a una meseta por una aparente modificación en la práctica del diagnóstico médico (24).

Según Morten, la evaluación del asma y las enfermedades alérgicas en América Latina han sido poco estudiadas por la comunidad científica internacional, por la falta de recursos y la poca importancia dada a las enfermedades de los países en vías de desarrollo (25). Por ejemplo, en Sudamérica no se ha encontrado información detallada sobre el asma o las sibilancias. Sin embargo, la evaluación sistemática más grande de asma en América Latina es el estudio ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood), que realizó estudios en nueve países, incluyendo a Costa Rica y concluyó con las tasas de prevalencia más altas de asma que se puede esperar en América Latina, sugirió un menor impacto de los factores clásicos relacionados con asma en comparación con otros países (por ejemplo, la pobreza, área de residencia y contaminación). Por ejemplo, los hallazgos del ISAAC en relación a los centros en

Latinoamérica demostraron que la prevalencia de sibilancias (últimos doce meses) entre los participantes de 13 a 14 años fue de 32.1%, con una prevalencia baja en aquellos adolescentes expuestos a una contaminación crónica y una prevalencia alta en donde existía mayor infección parasitaria. Factores que considerados como protectivos, mostraron ser lo opuesto en Latinoamérica (26).

Estudios han demostrado que en muchos casos de asma persistente, los síntomas como-asma (like-asthma) ocurren durante la primera década de vida de los niños (27). La etapa de la niñez ha sido propuesta como el tiempo más relevante para el desarrollo de condiciones alérgicas y silbidos. La sibilancia/silbido, un sonido musical continuo en el tórax, mayor a 250 milisegundos (29) puede estar presente en uno de cada tres niños antes de los 3 años y persistirá con el silbido hasta la vida adulta (29). Es difícil identificar a aquellos niños que persistirán con sibilancias en la adultez, debido a la variación en la expresión de los síntomas y la exposición a diferentes factores de riesgo en función del tiempo. A la fecha, las investigaciones están dirigidas a los primeros años de vida de los infantes y también a largo plazo, desde la niñez hasta la edad adulta. Sin embargo, el asma y las sibilancias durante la edad escolar no han sido ampliamente estudiadas (30). Es muy importante comprender las características clínicas de aquellos niños en edad pre-escolar y escolar, quienes están en mayor riesgo de desarrollar asma persistente (31).

Fenotipos de asma y sibilancias

El asma no es una sola patología, y la heterogeneidad de sus manifestaciones o fenotipos son más comunes en la edad escolar (32, 33, 34). Existen muy pocos estudios que caractericen el perfil atópico de los niños en edad escolar con silbido y aquellos eventos relacionados con la alergia. Por ejemplo, el fenotipo de asma alérgico difiere del fenotipo de asma no alérgico respecto a la edad (9 a 12 años) de apareamiento, severidad de los síntomas y resultados a largo plazo (32). Muchos de los fenotipos de los niños con sibilancias han sido determinados retrospectivamente en estudios longitudinales. Es difícil distinguir clínicamente entre los fenotipos durante los años escolares debido a la variación de la expresión de los síntomas y los factores de riesgo asociados.

Por lo tanto, han surgido estudios clínicos y epidemiológicos que han intentado validar múltiples herramientas como el índice Predictivo de Asma (mAPI), que ayuda a diagnosticar asma en base a un algoritmo con un criterio mayor (Asma o dermatitis atópica de un progenitor) o dos criterios menores (Rinitis alérgica, sibilancias sin resfriado previo y eosinofilia > 4% en el primer año de edad) con una sensibilidad del 15.7%, especificidad del 97.4% y un valor predictivo positivo de 76.6% (33,34); y fenotipos que permitan identificar y clasificar a aquellos niños con asma o sibilancias, aunque todavía no hayan sido aplicados, ni estandarizados en la población pues se desconoce cuál es el tratamiento más efectivo para cada fenotipo (31).

Al asma se la puede diagnosticar, ya sea clínica o epidemiológicamente (36). El diagnóstico clínico se basa en cinco métodos: síntomas (edad, historia natural, severidad), desencadenantes (alérgicos vs no alérgicos), respuesta al tratamiento, marcadores no invasivos de inflamación de la vía aérea y pruebas de función pulmonar (32). Mientras que la definición epidemiológica basada en cuestionarios a los padres de familia sugiere varios fenotipos de asma, lo que refleja un grupo heterogéneo de condiciones que siguen una vía final común caracterizada por la obstrucción recurrente de las vías respiratorias, e incluyen: sibilancias precoces transitorias (sibilancias hasta los 3 años), sibilancias no atópicas de la primera infancia y los primeros años escolares, y sibilancias o asma mediadas por inmunoglobulina tipo E (IgE) (37). Recientemente, un cuarto fenotipo ha sido incluido a la lista, asma de la niñez de aparecimiento tardío (38). Además, un estudio relacionó la sibilancias con la atopia, obteniendo dos fenotipos atópicos: de aparecimiento reciente en la niñez y de aparecimiento crónico (39).

Existen varias clasificaciones de los fenotipos de sibilancias. Según, Fernando Martínez en el Tucson Children's Respiratory Study (TCRS), los fenotipos epidemiológicos incluyen cuatro tipos: No silbadores (niños que nunca han tenido sibilancias), Silbadores tempranos o transitorios (niños con sibilancias que inician antes de los tres años de edad y se resuelven antes de los seis años), silbadores persistentes (niños con sibilancias que inician antes de los tres años de edad persisten con las sibilancias después de los seis años) y silbadores crónicos (niños con sibilancias entre los tres y seis años) (2). Los factores asociados a esos

fenotipos son: disminución de la función pulmonar, tabaquismo materno durante la gestación, asistencia a la guardería, presencia de hermanos mayores e historia personal o familiar de atopia (29).

Según, Sherriff en el Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) son seis fenotipos: silbador infrecuente, silbador temprano transitorio, silbador temprano prolongado, silbador intermedio, silbador con episodios tardíos y silbadores persistentes (42). Además, Martínez propone tres fenotipos adaptados del estudio de Stein: silbadores transitorios tempranos, silbadores no atópicos y asma/sibilancias asociadas a IgE (11). Estos estudios sugieren que la atopia medida por la prueba de sensibilidad cutánea (SPT) es un factor asociado a la persistencia de los síntomas de sibilancias. Por otro lado, un factor que ha sido últimamente estudiado en relación al asma (y otras enfermedad alérgicas) es la infección por helmintos ha sido asociada en algunos estudios con la disminución de la prevalencia e incidencia de atopia, y en otros, como factores protectores para asma (5), sin embargo otras investigaciones no han mostrado un efecto protector y más bien se han asociado con un incremento de los síntomas de silbido (Lynch NR), mientras otros estudios no han encontrado asociación entre parásitos y asma.

Esto sugiere que el papel de la infección parasitaria en la presencia, desarrollo o persistencia de síntomas sibilantes no está bien determinado.

Los estudios más grandes que aplicaron la clasificación de Tucson fueron los estudios italianos de enfermedades respiratorias en la niñez (Italian Studies of Respiratory Disorders in Childhood and the Environment (SIDRIA)) que encontraron diferentes frecuencias para cada fenotipo en los niños italianos con sibilancias (40). Además, Martínez propone tres fenotipos adaptados del estudio de Stein: silbadores transitorios tempranos, silbadores no atópicos y asma/sibilancias asociadas a IgE (30).

El Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) sugiere seis fenotipos: silbador infrecuente o no silbador, silbador temprano transitorio, silbador temprano prolongado, silbador, silbador con episodios tardíos y silbadores persistentes (41). Otros fenotipos similares a ALSPAC fueron identificados en el estudio de Prevención e Incidencia de Asma y Alergia (Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy (PIAMA) birth cohort) (42).

El programa de Asma Trousseau en Francia identificó tres fenotipos de sibilancias, en un estudio transversal en el que participaron 551 niños, la particularidad de esta clasificación mixta es que comparte algunas similitudes con los fenotipos basados en la clínica y en la epidemiología, y son: silbador viral leve episódico (enfermedad leve, sibilancias desencadenadas por infecciones virales de vías aéreas superiores, radiografía de tórax normal, y controlados sin altas dosis de glucocorticoides), silbador descontrolado no atópico (Enfermedad moderada a severa con sibilancias permanentes a pesar del tratamiento con altas

dosis de glucocorticoides inhalados, radiografía de tórax no normal y antecedentes de padres con asma) y silbador atópico de múltiples desencadenantes (Por ejemplo, el aire frío, el ejercicio e infecciones respiratorias, además marcadores de atopía positivos con altos valores de IgE total y específica y radiografías no normales de tórax) (43). Otra clasificación híbrida es la creada por la Sociedad Europea Respiratoria que incluye a los silbadores virales episódicos (Sibilancias de corta duración, con ausencia de silbido entre episodios, asociada a infecciones virales del tracto respiratorio) y a los silbadores de múltiples desencadenantes (sibilancias de corta duración y entre cada episodio, los desencadenantes incluyen alérgenos, virus, ejercicio y exposición al cigarrillo) (16).

A más de los fenotipos mencionados, según Strippoli, existe un amplio consenso relacionado a que las sibilancias de los niños tienen diferentes patologías como responsables, pero que no existen acuerdos en sus mecanismos, por lo que propone una nueva clasificación de las causas de sibilancias basadas en los desencadenantes del silbido y son: sibilancias por ejercicio (correr, jugar, reír y llorar), sibilancias por alérgenos (comida, bebidas, polen) y sibilancias por infecciones (gripe). Este estudio encontró que el mecanismo de los alérgenos y las infecciones es independiente, lo que sustenta que las sibilancias virales y las sibilancias alérgicas son fenotipos distintos, sin embargo sugiere que hacen más estudios que corroboren estos resultados (45).

Por otro lado, Kurukulaaratchy, realizó un estudio en el que no sólo sugería una nueva clasificación, sino que relacionó la severidad de las sibilancias con los fenotipos y la mortalidad en la primera década de vida, tópico que no ha sido extensamente estudiado todavía. Agrupó a los niños en dos categorías: silbadores de temprana edad (Aparición de los síntomas a los 4 años de edad) y silbadores hasta los 10 años de edad. Y concluyó que la persistencia del silbido con un apareamiento temprano de la sintomatología está asociado con mayor mortalidad en los primeros 10 años de vida acompañado de altos niveles de atopia, hipereactividad bronquial y función pulmonar alterada (46).

Sin embargo, la existencia de tantas clasificaciones, hace que sea un peligro el tratamiento para ciertos pacientes en edades en las que no existen investigaciones, como son los niños de edad pre-escolar, como menciona Schultz en su publicación: “No clasificar es mejor que una clasificación incorrecta”, después de la Task Force recomendó que los términos silbador episódico viral y multi-desencadenante deberían ser usados para describir diferentes fenotipos clínicos, sin embargo, la evidencia reporta que los niños pueden ir de un grupo al otro con medicamentos innecesarios (47).

La aplicación de estos fenotipos para diversas poblaciones no ha sido determinada todavía y tampoco está claro cuales serian los tratamientos más eficaces para cada fenotipo de sibilancias en particular o si la intervención temprana puede alterar el curso de la enfermedad y sus resultados a través del

tiempo. Así, la identificación adecuada de factores asociados al desarrollo de asma en niños de edad escolar, quienes son más propensos a tener asma persistente puede ayudar a predecir resultados a largo plazo y mejorar la prevención y el tratamiento (48).

Factores asociados a la persistencia o desaparición de sibilancias

Aunque, la capacidad de identificar los factores relacionados a los niños con mayor probabilidad de desarrollar asma sigue siendo muy limitada, muchos factores han sido asociados con la persistencia de las sibilancias y son: atopia, hiperactividad de la vía aérea, edad, género, etnia afro descendiente, antecedentes alérgicos maternos y paternos de asma, rinitis y eczema, extenso periodo de lactancia, exposición a alérgenos, cigarrillo y animales, infecciones virales y parasitarias (5), función pulmonar alterada, contaminación, obesidad, condiciones precarias de vivienda, acceso a atención de salud, así como a agentes sociales, psicológicos, y económicos que a menudo son poco apreciados (6, 7, 29).

Atopia

Primero, la atopia que previamente era usada como un término mal definido para referirse a condiciones alérgicas que tienden a agruparse en familias con antecedentes alérgicos, incluyendo la rinitis alérgica, asma, eczema, y estados específicos no alérgicos (49), recientemente, el término atopia ha sido caracterizado por la producción de IgE en respuesta a alérgenos

medioambientales comunes y el test de punción cutánea (50). La atopia ha sido investigada por una gran cantidad de estudios sobre los fenotipos de sibilancias en relación a los fenotipos y el asma (31). Así, el estudio Tucson confirma que la predisposición a la alergia parece ser el factor de riesgo principal para el apareamiento de sibilancias y el desarrollo de asma, por ejemplo los niños del grupo de sibilancias de apareamiento tardío (56%) y persistentes (51%) tuvieron mayor sensibilización alérgica a los seis años de edad que los niños sin sibilancias (34%). Además, la sensibilización a un hongo común en Tucson, alternaría, está asociada con mayor cantidad de cronicidad de asma a la edad de 22 años (51).

Los fenotipos del estudio AVON presentaron una fuerte asociación de atopia entre los fenotipos de silbadores de apareamiento intermedio, tardío y persistente y aquellos niños con diagnóstico de asma a los 7.5 años de edad (6). Los niños que pertenecen al grupo de silbadores persistentes asociado a IgE/atopia por lo general desarrollan sibilancias a temprana edad, las mismas que persisten hasta la adolescencia tardía (31). Los factores de riesgo que influyen en la persistencia del silbido en los niños silbadores atópicos incluyen los antecedentes alérgicos de asma de los padres, género masculino (28, 52), dermatitis, eosinofilia e historia de sibilancias con infecciones de vía aérea inferior y la sensibilización temprana a aeroalérgenos (28), aquellos niños que están sensibilizados a un mayor número de alérgenos son más propensos a desarrollar

sibilancias atópicas persistentes (53). Por lo tanto, estos estudios sugieren que la atopía es un factor asociado a la persistencia de los síntomas de sibilancias.

Raza y genética

Los investigadores enfrentan nuevos retos cuando estudian la genética del asma y la persistencia de sibilancias para una raza en particular, motivados para entender las razones del por qué la etnia afro-americana no sólo tiene una prevalencia más alta de asma en comparación a los blancos, también presentan mayor morbilidad y muerte asociada a esta patología. Algunos de los factores que contribuyen son: la genética, estatus socio económico, comportamiento para mantenimiento de la salud, calidad del aire y obesidad (54). Por ejemplo, según Lang, en Philadelphia a todo nivel de pobreza, la cantidad de hospitalizaciones y muerte de afroamericanos por asma es más alta comparada con blancos (55). Sin embargo, se necesitan más investigaciones para entender la complejidad de estos factores de riesgo, principalmente los genes asociados al asma y a la persistencia de sibilancias (54).

Así, la raza y los genes son dos de los factores ampliamente estudiados y asociados a la persistencia del asma. La raza es una construcción biológica y social, constituye, no solamente, las diferencias genéticas de las personas, sino también el comportamiento, creencias y experiencias que varían entre las razas. Dos polimorfismos han llamado la atención por su influencia en la etnia afro-americana con asma: el gen ADRB2, ha sido relacionado entre la inmunidad innata y el asma. El polimorfismo del gen CD14 está presente en las personas con

el alelo CC, quienes son afro-americanos, en su gran mayoría, y sería un gran factor de riesgo para el desarrollo de atopia. Pero, un mayor conocimiento de la interacción de estos genes con el medio ambiente puede mejorar el entendimiento de estas observaciones que han generado controversia alrededor de la “hipótesis de la higiene” y los detalles de cómo la exposición a microbios puede influenciar en la respuesta inmune a la exposición a antígenos. (56) Estos ejemplos muestran no solo la importancia de la genética en el desarrollo del asma, además el rol que tienen los genes en la variación de la respuesta al tratamiento y la morbimortalidad; un entendimiento específico hará que el tratamiento sea personalizado a futuro (54).

Unos estudios afirman que los afro-americanos y latinos, principalmente personas de descendencia puertorriqueña (57), que, generalmente, residen en áreas urbanas de bajos ingresos económicos en Estados Unidos presentan mayor prevalencia de asma y riesgo de muerte que los afro-americanos e hispanos que viven en otras áreas (55, 57, 58, 59, 60). Las áreas urbanas, típicamente, tienen altas proporciones de personas viviendo bajo el nivel de pobreza a lo que se suman las minorías. Sin embargo, la evidencia de otros estudios sugiere que la raza afro-americana y el estatus socioeconómico son factores de riesgo independientes relacionados con la prevalencia del asma, la morbilidad y mortalidad (6, 55).

Calidad del aire

Otro factor asociado a la persistencia de las sibilancias es la calidad del aire que contribuye, a una mayor morbilidad en áreas de residencia urbana, incluyendo la etnia afro-americana. La pobre calidad del aire afecta a las personas de todas las razas, pero con respecto a los contaminantes del aire como partículas de la combustión afecta sobre todo a aquellos individuos de áreas urbanas (61, 62). Como lo sugiere Montén en su estudio, al decir que los niños siempre están junto a sus madres, e incluso son cargados en la espalda de su progenitora mientras ellas cocinan y ellos pueden respirar humo de la leña por varias horas, sobre todo en familias de ingresos económicos bajos. Lo que se comprueba con la baja prevalencia de asma en los niños indígenas de Guatemala, quienes en raras ocasiones utilizan leña, comparado con otras poblaciones de América Latina, el estudio mostró que el uso de leña para cocinar en ambientes abiertos puede ser un importante factor de riesgo para el desarrollo de la sintomatología de asma y su severidad, aunque sugiere la realización de más estudios sobre este tema (20).

Vivienda

El tipo y las condiciones de la vivienda, son otros factores que también se relacionan con el asma. A nivel de clases sociales, los afroamericanos tienen viviendas de pobre calidad comparadas con las casas de los blancos (57). Algunas de las condiciones que se encuentran en las casas de baja calidad son las fugas de agua de las tuberías que generan humedad y la presencia de roedores e insectos (ácaros, cucarachas) que se han asociado con una mayor prevalencia de

asma en el hogar. Exposición de alérgenos de cucarachas y la sensibilización es un importante contribuyente a la morbilidad del asma en la etnia afro-americana, especialmente los que viven en las zonas urbanas más pobres donde los alérgenos de las cucarachas son los alérgenos de interior de la casa más comunes (64, 65, 66). Por ejemplo, una alta exposición a alérgeno de cucarachas en niños sensibilizados ha sido asociado con mal pronóstico de asma (64), esto, nuevamente, sugiere que existe diferencia genética entre afroamericanos y blancos con respecto al potencial desarrollo de sensibilización a cucarachas (54).

Tabaquismo pasivo

A pesar del considerable esfuerzo en las campañas de concientización para dejar de fumar, la exposición al humo de tabaco sigue siendo común en todo el mundo, y es otro factor de riesgo para el desarrollo y persistencia del asma y las sibilancias (54). Datos recientes sugieren que los afro-americanos y los blancos tienen una prevalencia similar con el hábito de fumar (67), sin embargo, Delva en su estudio encontró una prevalencia mayor en personas de etnia afroamericana de bajos ingresos económicos (68). El fumar ha sido asociado con un peor control del asma y un mayor riesgo de mortalidad. Los niños son vulnerables a la exposición del humo del tabaco, como fumadores pasivos o de segunda mano (69, 70), la mayoría reside en zonas urbanas de bajos ingresos económicos y se ha asociado con peores resultados del asma, y los datos sugieren que tal exposición puede ser una causa de asma (71, 72, 73).

Lactancia

La lactancia es otro factor importante en el desarrollo y la persistencia de asma y sibilancias. Ya que factores específicos como Ig A, CD14 soluble, TGF B-1 y TGF B-2 de la leche materna, la duración de la lactancia y la predisposición genética puede modular el desarrollo de alergias, ya que según Savilahti bajos niveles de CM- específica IgA y CD14 soluble implica un riesgo significativo de desarrollar síntomas de atopia y sensibilización a IgE, este riesgo empieza cuando el infante recibe lactancia exclusiva mayor a 3.5 meses, además las madres con antecedentes de atopia tienen déficit de estos factores en el calostro (74).

Infección parasitaria

Por otro lado, la infección por helmintos ha sido asociada en algunos estudios con la disminución de la prevalencia (8) e incidencia (75) de atopia, y en otros, como factores protectores para asma (5), sin embargo otras investigaciones no han mostrado un efecto protector y más bien se han asociado con un incremento de los síntomas de silbido (76,77), mientras otros estudios no han encontrado asociación entre parásitos y asma (78). Esto sugiere que el papel de la infección parasitaria en la presencia, desarrollo o persistencia de síntomas sibilantes no está bien determinado todavía y puede depender de muchos otros factores como la cronicidad (79, 80), intensidad (81), tratamiento antiparasitario (76) y tiempo en el que se produce la infección parasitaria (82).

METODOLOGÍA Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Tipo de diseño metodológico:

El diseño de este estudio es observacional, transversal y analítico.

Población y Muestra:

Este estudio forma parte de dos estudios epidemiológicos previos realizados en el área urbana de la ciudad de Esmeraldas, durante los años 2008 a 2009. Primero, se realizó un estudio transversal para determinar la prevalencia de silbido o sibilancia reciente (silbido durante el último año), posteriormente, a partir de este estudio transversal se efectuó un segundo estudio de casos y controles en el que participaron aquellos niños que tuvieron silbido reciente (casos), además, se incluyó una muestra aleatoria de los niños que no tuvieron silbido nunca en la vida (controles) para investigar factores de riesgo asociados con asma (14). En el proceso de identificación y selección de casos, y debido a que los dos estudios fueron realizados en diferente tiempo (inicialmente el transversal y luego el caso control), algunos de los niños que fueron identificados como casos en el estudio transversal, luego reportaron que ya no tenían silbido reciente al momento del estudio caso control. De manera que este estudio tiene como población a los niños que fueron seleccionados como casos en el estudio transversal, con una muestra total de 180 niños y adolescentes.

Instrumento:

Cuestionario: El estudio utilizó el cuestionario ISAAC, que principalmente recolecta información acerca de factores socio-demográficos, medioambientales y también la presencia de sibilancias recientes (en el último año).

Prueba de punción cutánea, SPT (Skin prick testing):

La prueba de punción cutánea es el mejor método diagnóstico para la identificación de sensibilización después de la exposición a alérgenos, por tener un enfoque diagnóstico seguro. Según la literatura, el riesgo de mortalidad debido a SPT por reacciones anafilácticas es muy raro (11). La prueba en los niños empieza con la asepsia (alcohol) de la superficie ventral del antebrazo con mejor integridad de la piel, se espera que el alcohol se evapore y se procede a colocar una gota de cada alérgeno (siete en total), una gota de control positivo (histamina), y una gota de control negativo (solución salina), en seguida con una lanceta se hace una punción en la capa dérmica de la piel, sitio de localización de células dendríticas, sin originar sangrado. Se espera aproximadamente 15 minutos, luego se limpia la superficie del antebrazo con papel absorbente y se lee la reacción. Con una regla se mide el edema producido en el sitio del alérgeno. La reacción positiva tenía una pápula con un diámetro mayor a 3 centímetros, luego de la diferencia del diámetro de control negativo (9).

Criterios de inclusión:

Aquellos niños que participaron en el estudio transversal con respuesta positiva a la presencia de silbido en el último año.

Criterios exclusión:

Niños que nunca han tenido silbido en la vida.

Variables dependientes:

Cambio del status silbante (persistencia o desaparición del silbido en el último año).

Variables independientes:

Factores socio-demográficos: edad, género, raza.

Factores socio-económicos: ingreso mensual, educación materna y paterna, tipo de vivienda, fuente de agua para el consumo humano, eliminación de excretas.

Factores biológicos: atopia definida por sensibilidad a alérgenos.

ANÁLISIS DE LOS DATOS:

La población de estudio (niños con silbido reciente según el estudio transversal) será categorizada en dos grupos, aquellos niños que entre los dos estudios persistieron con silbido reciente (niños con silbido persistente) y aquellos niños en los que tuvieron silbido en el estudio transversal y ya no lo tenían al momento del estudio caso control (niños en los que desapareció el silbido).

Se utilizará epidemiología descriptiva con frecuencias y porcentajes de cada factor en relación al status de silbido del niño (persistente versus no persistente). Las diferencias entre los dos grupos serán establecidas por medio de la prueba de Chi cuadrado para variables categóricas y de T de student para variables continuas. Se utilizará estudio de regresión logística para probar la independencia de las asociaciones. Los datos serán analizados en el programa SPSS 19 y se tomará como valor de significancia estadística valores $P < 0.05$.

Características especiales relacionadas con el estudio

Fuentes y recolección de datos

La base de datos corresponde al resultado de dos estudios previos, uno transversal y otro de casos y controles realizados en el área urbana de la ciudad de Esmeraldas, durante los años 2008 a 2009, como ya se mencionó previamente.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y RESULTADOS

1. Características de variables continuas en la población de estudio

Los niños que participaron en este estudio tuvieron una media (\pm SD) de edad de $9,15 \pm 2$ años. No existen diferencias en relación a la edad entre los grupos de niños que persisten y aquellos que no persisten con sibilancias. Aunque no fue estadísticamente significativo, los niños que persisten con silbido ingresaron a la guardería con un promedio de edad más joven (26 meses) que los niños que ya no tenían silbido (30 meses). No existen diferencias significativas en relación a la asistencia y tiempo de permanencia en la guardería como se muestra en la tabla N1.

Tabla N 1. Descripción de variables cuantitativas.

Valor p es para la prueba de T de Student que compara los promedios de el grupo que persiste con sibilancias vs el grupo en el que no persisten las sibilancias.

| Factores Media, (Rango), [DS] | Niños | | | Valor P para T de Student |
|-----------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|
| | Todos | Sin persistencia de sibilancias | Con persistencia de sibilancias | |
| Edad (años) | 9.15(5.0-16.0)[2] | 9.15(5-14)[2] | 9.15(6-16)[2] | 0.988 |
| Asistencia a guardería | | | | |
| Edad (meses) a la que entró a guardería | 27.13(0 -72) [16.98] | 30.38(6-72) [15.97] | 26.00(0-72) [17.58] | 0.293 |
| Tiempo (meses) de permanencia en la guardería | 24.73(1 -71) [16.55] | 21.96(3-60) [14.19] | 26.41(1-71) [17.80] | 0.349 |

2. Características socio- demográficas

En este estudio encontramos que no existen diferencias significativas en relación a los factores socio-demográficos como la edad, el género y la raza

asociados a la persistencia de las sibilancias. En los dos grupos existió una mayoría de niños escolares (5 a 10 años) en comparación con adolescentes (11-15 años). No hay diferencia estadística en relación al género entre los dos grupos, aunque existió un ligero predominio de niños en el grupo de persistencia del silbido, mientras que el grupo que no persiste con el silbido, el predominio fue de mujeres. La gran mayoría de participantes en los dos grupos pertenecieron, principalmente a la etnia afro-ecuatoriana. Estos resultados están detallados en la tabla N2.

Tabla N 2. Factores socio- demográficos

| Variables | Sin persistencia del silbido | Con persistencia del silbido | Valor P para Chi cuadrado |
|---------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------------|
| EDAD | | | |
| Escolares (5-10 años) | 50(73, 5%) | 83(74, 1%) | 0,932 |
| Adolescentes (11-15 años) | 18(26, 5%) | 29(25, 9%) | |
| GÉNERO | | | |
| Femenino | 36(52, 9%) | 52(46, 4%) | 0,397 |
| Masculino | 32(47, 1%) | 60(53, 6%) | |
| RAZA | | | |
| Afro-ecuatoriano | 57(85, 1%) | 95(84, 8%) | 0,963 |

3. Características Socio-económicas

La única diferencia significativa encontrada dentro de los factores socio-económicos corresponde al uso de leña o carbón a más de gas empleado para la cocción, esto es, los niños que dejaron de presentar sibilancias utilizaron 10 veces (22,1%) más frecuentemente el carbón o leña para cocinar que los niños que

persistieron con el silbido (2.7%). La gran mayoría en los dos grupos tiene acceso a agua potable (>90%). No existen diferencias significativas en relación a la instrucción académica, ocupación, ingreso económico mensual de los padres, propiedad y tipo de materiales de construcción de la vivienda, tampoco existen diferencias en relación al uso de servicios básicos (fuente de agua, eliminación de excretas) y la asistencia a guardería de los niños y niñas como se ve en la tabla N 3.

| Tabla N 3. Factores socio- económicos | | | |
|----------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Variables | No persistencia del silbido | Persistencia del silbido | Valor P para Chi cuadrado |
| INSTRUCCIÓN ACADÉMICA PATERNA | | | |
| Analfabeto | 18(58. 1%) | 26(50. 0%) | |
| Primaria | 13(41.9%) | 26 (50.0%) | 0.476 |
| Analfabeto | 18 (38.3%) | 26(38.8%) | |
| Secundaria | 29(61.7%) | 41(61.2%) | 0.956 |
| Analfabeto | 18 (85. 7%) | 26(63.4%) | |
| Universidad | 3(14. 3%) | 15(36. 6%) | 0.07 |
| INSTRUCCIÓN ACADÉMICA MATERNA | | | |
| Analfabeta | 16(57,1%) | 20(51.3%) | |
| Primaria | 12(42.9%) | 19 (48.7%) | 0.635 |
| Analfabeta | 16(33.3%) | 20 (27.4%) | |
| Secundaria | 32(66.7%) | 53(72.6%) | 0.485 |
| Analfabeta | 16(76.2%) | 20(52.6%) | |
| Universidad | 5(23.8%) | 18(47.4%) | 0.08 |
| Primaria/ Secundaria incompleta | 33(50, 4%) | 56(50, 9%) | |
| Secundaria/Universidad | 16(24, 0%) | 34(30, 9%) | |
| OCUPACIÓN PATERNA | | | |
| Informales | 47(74, 6%) | 74(69, 2%) | 0,449 |
| Profesionales | 16(25, 4%) | 33(30, 8%) | |
| OCUPACIÓN MATERNA | | | |
| Informales | 59(88, 1%) | 88(78, 5%) | 0,109 |
| Profesionales | 8(11, 9%) | 24(21, 5%) | |
| INGRESO MENSUAL (\$) | | | |
| 250 | 48(70, 6%) | 67(59, 8%) | 0,145 |
| >251 | 20(29,4%) | 45(40, 2%) | |
| PROPIEDAD DE LA VIVIENDA | | | |
| Propia | 42 (61,8%) | 69(61,6%) | 0,233 |
| Arrendada | 17(25,0%) | 19(17,0%) | |

| | | | |
|-----------------------------------------------------------|-------------|------------|------------------|
| Prestada | 9(13,2%) | 24(21,42%) | |
| TIPO DE MATERIALES DE CONSTRUCCIÓN DE LA VIVIENDA | | | |
| Ladrillo/bloque/cemento | 27(39, 7%) | 46(41, 1%) | 0,147 |
| Mixtas | 23(33, 8%) | 49(43, 8%) | |
| Caña | 18(26, 5%) | 17(15, 2%) | |
| USO DE LEÑA O CARBÓN COMO COMBUSTIBLE A MÁS DE GAS | | | |
| No | 53 (77, 9%) | 109(97,3%) | <0,001 |
| Si | 15(22, 1%) | 3 (2, 7%) | |
| FUENTE DE AGUA (POTABLE) | | | |
| No | 1(1,5%) | 3(2,7%) | 0,594 |
| Si | 67(98,5%) | 109(93,7%) | |
| ELIMINACIÓN DE EXCRETAS | | | |
| Servicio higiénico | 45(66,2%) | 83(74,1%) | 0,255 |
| Pozo séptico/Letrina/Campo | 23(33,8%) | 29(25,9%) | |
| ASISTENCIA A LA GUARDERÍA | | | |
| No | 39(59,1%) | 65(60,7%) | 0,829 |
| Si | 27(40,9%) | 42(39,3%) | |

4. Antecedentes alérgicos familiares, exposición a tabaco y a animales.

Los factores como antecedentes alérgicos maternos y paternos, lactancia, tiempo de lactancia, exposición materna al cigarrillo en la actualidad, o durante la gestación y en el primer año de vida no tienen relación significativa con la persistencia del silbido; mientras que la exposición pasiva actual por parte de otro familiar si tiene asociación significativa ($P = 0,008$), ya que los niños que dejaron de tener sibilancias (47.1%) tienen aproximadamente el doble (47.1%) de exposición al cigarrillo que los niños que persisten con el silbido (27.7%). No existen diferencias significativas en relación a la exposición actual a animales intradomiciliarios (perros y gatos), extradomiciliarios (perros, gatos y cerdos) y a la exposición alguna vez a perros. Pero, la exposición a gatos alguna vez en la vida demostró una asociación discreta en relación a la persistencia de las sibilancias ($P = 0.051$). Por otro lado, la presencia de gallinas en la cercanía a la residencia de

los niños demostró una asociación significativa con la persistencia del silbido ($P = 0.04$), esto es el 60% de los niños que persisten con el silbido tienen contacto con gallinas en comparación con el 75% de los niños que dejaron de silbar como se muestra en la tabla N 4.

Tabla N 4. Antecedentes alérgicos familiares, exposición a tabaco y a animales

| VARIABLES | No persistencia del silbido | Persistencia del silbido | Valor P para Chi cuadrado |
|---------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------|---------------------------|
| ANTECEDENTES ALÉRGICOS MATERNOS | | | |
| Asma | | | |
| No | 39(62,9%) | 60(55,6%) | 0,350 |
| Si | 23(37,1%) | 48(44,4%) | |
| Rinitis | | | |
| No | 33(55,9%) | 62(59,0%) | 0,698 |
| Si | 26(44,1%) | 43(41,0%) | |
| Eczema | | | |
| No | 47(75,8%) | 89(85,6%) | 0,114 |
| Si | 15(24,2%) | 15(14,4%) | |
| ANTECEDENTES ALÉRGICOS PATERNOS | | | |
| Asma | | | |
| No | 49(86,0%) | 77(75,5%) | 0,118 |
| Si | 8(14,0%) | 25(24,5%) | |
| Rinitis | | | |
| No | 43(74,1%) | 69(71,1%) | 0,686 |
| Si | 15(25,9%) | 28(28,9%) | |
| Eczema | | | |
| No | 52(88,1%) | 90(90,9%) | 0,576 |
| SI | 7(11,9%) | 9(9,1%) | |
| LACTANCIA | | | |
| No | 3(4,6%) | 3(2,7%) | 0,507 |
| Si | 62(95,4%) | 107(97,3%) | |
| TIEMPO DE DURACIÓN DE LA LACTANCIA (MESES) | | | |
| <6 | 8(42,1%) | 11(9,8%) | 0,186 |
| 6 -12 | 30(42,0%) | 40(57,11%) | |
| 13- 24 | 20(32, 8%) | 41(67,2%) | |
| > 25 | 2(14,3%) | 12(85%) | |
| EXPOSICIÓN A TABACO (MATERNO) | | | |
| Actualidad | | | |
| No | 54(84,4%) | 100(90,9%) | 0,193 |
| Si | 10(15,6%) | 10(9,1%) | |
| Durante el embarazo | | | |
| No | 56(87,5%) | 101(93,5%) | 0,176 |

| | | | |
|----------------------------------------------------|------------|------------|--------------|
| Si | 8(12,5%) | 7(6,5%) | |
| Primer año de vida | | | |
| No | 57(87,7%) | 102(95,3%) | 0,066 |
| Si | 8(12,3%) | 5(4,7%) | |
| EXPOSICIÓN ACTUAL A TABACO (OTRO FAMILIAR) | | | |
| No | 36(52,9%) | 81(72,3%) | 0,008 |
| Si | 32(47,1%) | 31(27,7%) | |
| EXPOSICIÓN ACTUAL A ANIMALES | | | |
| Intradomiciliarios | | | |
| Perro | | | |
| No | 35(51,5%) | 65(58,0%) | 0,390 |
| Si | 33(48,5%) | 47(42,0%) | |
| Gato | | | |
| No | 39(57,4%) | 65(58,0%) | 0,602 |
| Si | 29(42,6%) | 47(42,0%) | |
| Extradomiciliarios | | | |
| Perro | | | |
| No | 10(14,7%) | 24(21,4%) | 0,264 |
| Si | 58(85,3%) | 88(78,6%) | |
| Gato | | | |
| No | 17(25,0%) | 32(28,6%) | 0,602 |
| Si | 51(75,0%) | 80(71,4%) | |
| Cerdo | | | |
| No | 55(80,9%) | 86(76,8%) | 0,518 |
| Si | 13(19,1%) | 26(23,2%) | |
| Gallina | | | |
| No | 17(25,0%) | 45(40,2%) | 0,038 |
| Si | 51(75,0%) | 67(59,8%) | |
| EXPOSICIÓN ALGUNA VEZ EN LA VIDA A ANIMALES | | | |
| Perro | | | |
| No | 18(26.5) | 32(28.6%) | 0.760 |
| Si | 50(73.5) | 80(71.4%) | |
| Gato | | | |
| No | 35(51,1%) | 41(36.6%) | 0.051 |
| Si | 33(48.5 %) | 71(63.4%) | |

5. Sensibilidad cutánea a los alérgenos

Con respecto a la atopia definida por la prueba de punción cutánea, SPT (Skin prick testing), encontramos que existe evidencia limítrofe para pensar en diferencias entre los grupos que persisten y los que no persisten con el silbido

($p < 0,055$), ya que aproximadamente el doble de los niños que persisten con silbido (23,6%) tienen atopia en comparación con los niños que no persisten con silbido (11,9%). En relación a la sensibilidad cutánea a los alérgenos individuales, los más frecuentes fueron la sensibilidad a ácaros (16,7%), a cucarachas (5%), seguidos de hongos y gatos (1,1%), hierba y perro (0,55%). Ningún niño presentó sensibilidad cutánea al alérgeno alternaria (Hongo típico de la ciudad de Tucson, Estados Unidos). Particularmente, existe discreta (Valor $P = 0,07$) evidencia de un incremento de la sensibilidad cutánea al ácaro en el grupo que persiste con sibilancias (21%) en comparación con el grupo que no persisten con sibilancias (10%). como se muestra en la tabla N 5.

Tabla N 5. Atopia y sensibilidad a alérgenos

| Variables | No persistencia del silbido | Persistencia del silbido | Valor P para Chi cuadrado |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------|---------------------------|
| SENSIBILIDAD CUTÁNEA A CUALQUIER ALÉRGENO (ATOPIA) | | | |
| No | 59(88,1%) | 84(76,4%) | 0,055 |
| Si | 8(11,9%) | 26(23,6%) | |
| SENSIBILIDAD CUTÁNEA INDIVIDUAL A CADA ALÉRGENO | | | |
| Ácaros | | | |
| No | 60(89,6%) | 87(79,1%) | 0,072 |
| Si | 7(10,4%) | 23(20,9%) | |
| Hierba | | | |
| No | 66(98,5%) | 110(100,0%) | 0,199 |
| Si | 1(1,5%) | 0(0%) | |
| Cucaracha | | | |
| No | 64(95,5%) | 104(94,5%) | 0,774 |
| Si | 3(4,5%) | 6(5,5%) | |
| Hongos | | | |
| No | 67(100,0%) | 108(98,2%) | 0,267 |
| Si | 0(0%) | 2(1,8%) | |
| Alternaria | | | |
| No | 67(100,0%) | 110 (100%) | |
| Gato | | | |

| | | | |
|--------------|------------|------------|-------|
| No | 66(98,5%) | 109(99,1%) | 0,722 |
| Si | 1(1,5%) | 1(0,9%) | |
| Perro | | | |
| No | 67(100,0%) | 109(99,1%) | 0,434 |
| Si | 0(0%) | 1(0,9%) | |

ANÁLISIS UNIVARIADO

6. Asociación entre características demográficas y persistencia de sibilancias

Al análisis univariado encontramos que no existen asociaciones estadísticamente significativas entre la edad, género, raza y la persistencia de las sibilancias como se detalla en la Tabla N 6.

Tabla N 6. Odds Ratio para la asociación entre factores demográficos y la persistencia de sibilancias.

| FACTORES | PERSISTENCIA DE SIBILANCIAS | | |
|------------------|-----------------------------|----------------------------|---------|
| | O.R. | 95% Intervalo de confianza | Valor P |
| Edad | | | |
| 11-15 años | | 1 | |
| 5-10 años | 1.03 | (0.52-2.04) | 0.932 |
| Género | | | |
| Femenino | | 1 | |
| Masculino | 1.29 | (0.71-2.37) | 0.397 |
| Raza | | | |
| Afro-ecuatoriana | | 1 | |
| Mestizo | 1.02 | (0.44-2.38) | 0.963 |

7. Asociación entre características socio- económicas y persistencia de sibilancias

Al análisis univariado el único factor con significancia estadística asociado a la persistencia de sibilancias fue el uso de leña o carbón a más de gas como combustibles alternativos para la cocción ($P < 0.0001$), puesto que los hogares de los niños que persisten con sibilancias cocinan únicamente con gas, comparando con los niños que no persisten con silbido, quienes usan a más de gas, leña y carbón. No existieron asociaciones significativas en relación a la instrucción académica, ocupación, ingreso mensual de los padres, propiedad de la vivienda, tipo de materiales de construcción de la vivienda, servicios básicos (fuente de agua y eliminación de excretas), la asistencia a la guardería, tampoco el tiempo de asistencia a la guardería y la persistencia de sibilancias como se muestra en la Tabla N 7.

Tabla N 7. Odds Ratio para la asociación entre factores socio-económicos y la persistencia de sibilancias.

| FACTORES | PERSISTENCIA DE SIBILANCIAS | | |
|-------------------------------|-----------------------------|----------------------------|---------|
| | O.R | 95% Intervalo de confianza | Valor P |
| Instrucción académica paterna | | | |
| Analfabeto | | 1 | |
| Primaria | 1.385 | (0.565-3.395) | 0.476 |
| Analfabeto | | 1 | |
| Secundaria | 0.979 | (0.455-2.106) | 0.476 |
| Analfabeto | | 1 | |
| Universidad | 3.462 | (0.873-13.726) | 0.07 |
| Instrucción académica materna | | | |
| Analfabeta | | 1 | |

| | |
|----------------------------------------------------|------------------------------------|
| Primaria | 1.267(0.477-3.365)0.635 |
| Analfabeta | 1 |
| Secundaria | 1.325(0.601-2.921)0.485 |
| Analfabeta | 1 |
| Universidad | 2.880 (0.877-9.458) 0.08 |
| Ocupación paterna | |
| Informales | 1 |
| Profesionales | 0.79 (0.34-1.85) 0.595 |
| Ocupación materna | |
| Informales | 1 |
| Profesionales | 1.21 (0.29-4.99) 0.794 |
| Ingreso mensual | |
| 250 | 1 |
| >251 | 1.61 (0.84-3.07) 0.145 |
| Propiedad de la vivienda | |
| Arrendada | 1 |
| Propia | 1.47 (0.69-3.14) 0.318 |
| Prestada | 1 |
| Propia | 0.62 (0.26-1.45) 0.265 |
| Tipo de material de construcción de la vivienda | |
| (Ladrillo/Bloque/Cemento) | 1 |
| Mixta | 1.25 (0.63-2.48) 0.523 |
| Caña | 1 |
| (Ladrillo/Bloque/Cemento) | 1.80 (0.79-4.07) 0.154 |
| Uso de leña o carbón como combustible a más de gas | |
| No | 1 |
| Si | 0.09 (0,02-0.35) <0.0001 |
| Fuente de agua potable | |
| No | 1 |
| Si | 0.54 (0.05-5.32) 0.594 |

| | | |
|-------------------------------------|-------------------|-------|
| Eliminación de excretas | | |
| (Pozo/Letrina/Campo) | 1 | |
| Servicio higiénico | 1.46 (0.75-2.82) | 0.255 |
| Asistencia a la guardería | | |
| No asiste | 1 | |
| Si asiste | 0.93 (0.499-1.74) | 0.829 |
| Tiempo de asistencia a la guardería | | |
| <6 meses | 1 | |
| 12 meses | 0.27 (0.026-2.83) | 0.254 |
| <6 meses | 1 | |
| > 13 meses | 0.48 (0.05-4.75) | 0.524 |
| 6-12 | 1 | |
| >13 meses | 1.76 (0.61-5.07) | 0.291 |

8. Asociación entre antecedentes alérgicos familiares, exposición a tabaco y a animales, y la persistencia de sibilancias

Al análisis univariado encontramos que los niños con exposición pasiva actual a humo de tabaco por parte de otro familiar, que no sean sus progenitores, tienen 0.4 veces la probabilidad de persistir con sibilancias en comparación con los niños que no están expuestos y que continúan con silbido ($P=0.008$) (OR 0.43 IC 0.22-0.80). No existieron asociaciones significativas en relación a antecedentes alérgicos maternos y paternos, lactancia, tiempo de lactancia, exposición materna a tabaco en la actualidad, durante la gestación y en el primer año de vida, exposición actual a animales intradomiciliarios (perros y gatos), extradomiciliarios (perros, gatos y cerdos) con la persistencia de sibilancias. Por otro lado, los niños expuestos a gallinas alrededor de la vivienda tienen 0.5 más probabilidad de no persistir con sibilancias en comparación con los niños que no tienen presencia de

gallinas y que persisten con silbido (0.038). Y los niños que tuvieron exposición a gatos alguna vez en su vida tienen 1.8 veces más riesgo de persistir con sibilancias en comparación con los niños que no han tenido contacto con gatos como se observa en la Tabla N8.

Tabla N 8. Odds Ratio para la asociación entre antecedentes alérgicos familiares, exposición a tabaco y a animales, y la persistencia de sibilancias.

| FACTORES | PERSISTENCIA DE SIBILANCIAS | | |
|-------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|---------|
| | O.R | 95% Intervalo de confianza | Valor P |
| Antecedentes alérgicos maternos | | | |
| Asma | 1.36 | (0.71-2.57) | 0.350 |
| Rinitis | 0.88 | (0.46-1.67) | 0.698 |
| Eczema | 0.53 | (0.24-1.17) | 0.114 |
| Antecedentes alérgicos paternos | | | |
| Asma | 1.98 | (0.83-4.76) | 0.118 |
| Rinitis | 1.16 | (0.55-2.42) | 0.686 |
| Eczema | 0.74 | (0.26-2.11) | 0.576 |
| Lactancia | | | |
| Tiempo de duración de la lactancia | | | |
| 6-12 meses | | 1 | |
| < 6 meses | 1.03 | (0.36-2.87) | 0.953 |
| 13-24 meses | | 1 | |
| <6 meses | 0.62 | (0.21-1.79) | 0.378 |
| >24 meses | | 1 | |
| <6 meses | 0.37 | (0.07-1.79) | 0.213 |
| >6meses | | 1 | |
| <6 meses | 0.82 | (0.31-2.18) | 0.702 |

| | | |
|-------------------------------------------------------------|------------------|--------------|
| >1 año | 1 | |
| <1 año | 0.55 (0.29-1.04) | 0.071 |
| Exposición tabaco (Materno) | | |
| Actualidad | 0.54 (0.21-1.37) | 0.193 |
| Durante el embarazo | 0.48 (0.16-1.08) | 0.176 |
| Primer año de vida | 0.34 (0.10-1.11) | 0.066 |
| Exposición actual a tabaco (Otro familiar) | 0.43 (0.22-0.80) | 0.008 |
| Exposición actual a animales | | |
| Intradomiciliarios | | |
| Perro | 0.76 (0.41-1.40) | 0.390 |
| Gato | 0.97 (0.52-1.78) | 0.928 |
| Extradomiciliarios | | |
| Perro | 0.63 (0.28-1.41) | 0.264 |
| Gato | 0.83 (0.42-1.65) | 0.602 |
| Cerdo | 1.27 (0.60-2.69) | 0.518 |
| Gallina | 0.49 (0.25-0.96) | 0.038 |
| Exposición pasada (Alguna vez en la vida) a animales | | |
| Perro | | |
| No | 1 | |
| Si | 0.90 (0.45-1.77) | 0.760 |
| Gato | | |
| No | 1 | |
| Si | 1.83 (0.99-3.38) | 0.050 |

9. Asociación entre sensibilidad cutánea a alérgenos y persistencia de sibilancias

Al análisis univariado de la sensibilidad a alérgenos y atopia definida por SPT (Prueba de sensibilidad cutánea a alérgenos) se encontró con evidencia

estadística limítrofe ($P=0.055$) que los niños con atopía tienen 2.28 veces más riesgo de persistir con las sibilancias en comparación con los niños que no tienen atopía. Además, no existe asociación significativa entre la sensibilidad cutánea a alérgenos individuales y la persistencia de la sibilancias como se observa en la Tabla N 9.

Tabla N 9. Odds Ratio para la asociación entre atopía y sensibilidad a alérgenos, y la persistencia de sibilancias.

| FACTORES | PERSISTENCIA DE SIBILANCIAS | | |
|--------------------------|-----------------------------|----------------------------|--------------|
| | O.R | 95% Intervalo de confianza | Valor P |
| Atopia | 2.28 | (0.96-5.39) | 0.055 |
| Sensibilidad a ácaros | 2.26 | (0.91-5.61) | 0.072 |
| Sensibilidad a hierba | 0.37 | (0.31-0.45) | 0.199 |
| Sensibilidad a cucaracha | 1.23 | (0.29-0.50) | 0.774 |
| Sensibilidad a hongos | 0.61 | (0.54-0.69) | 0.267 |
| Sensibilidad a gato | 0.60 | (0.03-0.98) | 0.722 |
| Sensibilidad a perro | 0.61 | (0.55-0.69) | 0.434 |

Después del análisis univariado los factores asociados negativa y significativamente, y que reducen el riesgo de persistencia de sibilancias son: el uso de combustibles alternativos como leña y carbón a más de gas para la cocción, la exposición pasiva actual a humo de tabaco por parte de un familiar y la exposición actual a gallinas en la cercanía de la residencia. Mientras que el único factor positiva y significativamente asociado con la persistencia de las sibilancias es haber tenido exposición a gato alguna vez en la vida. Además, el análisis

univariado demuestra que la atopía incrementa al doble el riesgo de persistir con silbido, pero esta asociación tiene discreta evidencia estadística.

ANÁLISIS MULTIVARIADO

10. Asociación de factores relevantes y el riesgo de persistencia de sibilancias

Después de controlar para los efectos de edad, género, exposición a leña o carbón, gallinas, gato, tabaco y atopía; el uso de leña o carbón como combustibles alternativos a más de gas y la exposición pasiva actual a tabaco por parte de otro familiar permanecen asociados negativa e independientemente al riesgo de persistir con sibilancias. Mientras que el factor positiva e independientemente asociado con la persistencia del silbido es la exposición con gato alguna vez en la vida. Después del ajuste por el resto de variables, la atopía está asociada de forma positiva, pero no significativamente con la persistencia de sibilancias. Estos resultados están detallados en la Tabla N 10.

Tabla N10. Asociación de factores relevantes y el riesgo de persistencia de sibilancias

| FACTORES | PERSISTENCIA DE SIBILANCIAS | | |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|--------------|
| | O.R | 95% Intervalo de confianza | Valor P |
| Uso de leña o carbón a más de gas | 0.12 | (0.03-0.045) | 0.002 |
| Exposición pasiva actual a tabaco por parte de otro familiar | 0.5 | (0.25-0.99) | 0.05 |
| Exposición actual extra domiciliaria a gallina | 0.61 | (0.29-1.26) | 0.18 |
| Exposición a gato alguna vez en la vida | 2.13 | (1.06-4.27) | 0.03 |
| Atopía | 1.82 | (0.74-4.51) | 0.19 |

DISCUSIÓN

Este estudio ha comparado la prevalencia de factores socio-demográficos, socio-económicos y factores biológicos como sensibilidad cutánea a alérgenos por cuatro años. Los principales hallazgos que este estudio encontró son dos. Primero, que el uso de leña o carbón como combustibles alternativos para la cocción a más de gas y la exposición pasiva actual a tabaco por parte de otro familiar son factores asociados a la que disminución de la persistencia de sibilancias. Mientras que la exposición a gato alguna vez en la vida es un factor de riesgo para la persistencia de sibilancias. De forma interesante se encontró que la atopía es un factor positiva y significativamente asociado a la persistencia de sibilancias en el análisis univariado, sin embargo, esa asociación desaparece en el análisis multivariado.

Las limitaciones de este estudio están relacionadas al tamaño pequeño de la muestra (180 niños y adolescentes) y su bajo poder, ya que para afirmar que exposiciones como la atopía sea un factor de riesgo y que tiene dos veces más probabilidad de perpetuar las sibilancias en los niños se necesitan por lo menos 380 participantes, pero como este estudio se realizó tomando ventaja de estudios previamente realizado, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en lo que a atopía se refiere. Por lo tanto no podemos excluir la posibilidad de que nuestros resultados estén explicados por la existencia de un error beta. Este estudio también puede estar afectado por confusión residual, esto significa que nuestros hallazgos pudieran estar explicados por otros factores asociados con la

persistencia de sibilancias que no fueron estudiados como son infección por parásitos, infecciones bacteriales pulmonares en la infancia y uso de acetaminofén (84), entre otros, por falta parcial de información en la base de datos.

En particular nuestros resultados acerca del efecto protector de tabaco pasivo o de uso de leña pueden estar fuertemente afectados por otros factores no estudiados, asociados a los mismos. Entre las fortalezas de este están el periodo de tiempo entre las dos evaluaciones de registro de las sibilancias, que fue amplio (1 año), otra fortaleza es que la técnica para las mediciones de atopia definida por la prueba de sensibilidad cutánea realizadas por una misma persona y entre las fortalezas analíticas está el uso de análisis multivariado que permite establecer la independencia de las asociaciones entre variables (factores) y la persistencia de las sibilancias.

Este estudio encontró como resultado inesperado que el uso de leña o carbón como combustibles alternativos a más de gas y la exposición pasiva actual a tabaco son factores protectivos. Sin embargo el resto de estudios dice lo contrario. Casas y sus colaboradores hallaron evidencia no significativa, por las limitaciones de su estudio, de que la prevalencia de asma y la persistencia de sibilancias fueron altas entre niños expuestos a gas para cocinar, aunque la exposición a gas sí fue asociada positivamente ($P < 0.05$) (OR 0.12) con la exposición a otros alérgenos del medio ambiente como tabaquismo pasivo, polvo, y mascotas (85). Cunningham afirma que los niños expuestos a humo de cigarrillo,

sin evidencia ni diferencias entre la asociación del hábito de fumar de la madre, del padre o de otro adulto, tienen 1.4 veces más riesgo de persistir con sibilancias (86).

Además, Lewis y Cook señalan que el tabaquismo de los progenitores es perjudicial para la salud respiratoria de los niños, ya que incrementa 1.5 veces el riesgo de tener asma, y que el tabaquismo materno tiene mayor impacto, mientras que el tabaquismo paterno tiene efectos independientes (87,88). Los hallazgos de otros estudios longitudinales en relación con el tabaquismo materno durante el embarazo, no implican necesariamente que la exposición prenatal sea importante. Lamentablemente, no existen suficientes datos publicados para evaluar el efecto aislado del no fumar por parte de la madre sobre la incidencia o la historia natural del asma y las sibilancias infantiles después de los primeros años de vida (90).

La mayoría de los estudios longitudinales muestran una débil asociación entre la incidencia de asma y el tabaquismo paterno, esto puede ser en parte a factores no estudiados que creen confusión por el tabaquismo materno. Aunque la sibilancia en la infancia es más probable que persista si el humo proviene de los padres, el tabaquismo materno, por lo menos, está asociada con un pronóstico relativamente benigno a largo plazo (90). Por lo tanto, surge una paradoja, ya que unos estudios sugieren que la exposición al humo que proviene de padres fumadores tiene efecto en las primeras sibilancias en los niños no atópicos, los

cuales tienden a presentar un curso leve y transitorio, mientras otros estudios sugieren que la exposición al humo de tabaco en el ambiente aumenta el riesgo de síntomas más severos (91).

Según Halken el tabaquismo pasivo está asociado con una mayor incidencia y severidad de asma y persistencia de sibilancias lo que ha sido atribuido a los efectos crónicos, posiblemente reversibles sobre la hiperreactividad bronquial y no a los efectos agudos del humo del cigarrillo en las vías respiratorias. (Citado en Strachan) En contra de los hallazgos de nuestro estudio, la evidencia que relaciona los factores estadísticamente significativos y asociados a la persistencia de sibilancias, muestra que la forma más efectiva de prevenir enfermedades respiratorias crónicas (Asma y sibilancias) es reducir la exposición pasiva al tabaco en casa (87). Este hecho está relacionado a las limitaciones de nuestro estudio anteriormente descritas.

La exposición pasada a gato en niños menores de 5 años de edad ha sido descrita como un factor de riesgo para la persistencia de sibilancias (92) debido a que la falta de exposición a animales no incrementa la sensibilización a los alérgenos y no desarrolla inmunidad a largo plazo, como los receptores de reconocimiento Toll-like 2 y 4, y CD 14, células TH1 y citocinas, que balancean la respuesta inmune adaptativa y disminuyen la expresión de citocinas asociadas a TH2, lo que disminuye la expresión de IgE y contribuye a un desarrollo menos agresivo de alergias y atopia (91).

En contraste con los niños que viven expuestos a animales, ya que ellos están protegidos y no desarrollan sibilancias, independientemente de la atopia, pues una mayor exposición a animales tiene efectos diversos, no sólo en el asma y la atopia, también en los diferentes fenotipos de sibilancias, por ejemplo los niños que viven en granjas, tiene la ventaja de que la granja provee un medio ambiente que es considerado como un modelo natural de inmunoterapia (93). Dagoye en su estudio encontró que la exposición a varios animales (gallina, vaca, gato, perro) está asociada con un incremento de sibilancias recientes (último año) en el área rural en comparación con el área urbana, y que este efecto fue consistente para la exposición a gato (94). Por otro lado, Lodrup en su estudio encontró que la exposición a mascotas (Perros y gatos) a edades tempranas (6 a 10 años) no incrementa y tampoco reduce el riesgo de asma o la sintomatología alérgica, por lo que sugiere a los profesionales de la salud evitar la recomendación relacionada a no tener mascotas para la prevención del asma o rinitis alérgica (95).

Con respecto a la atopia definida por la prueba de punción cutánea, SPT (Skin prick testing), encontramos que existe evidencia limítrofe para pensar en diferencias entre los grupos que persisten y los que no persisten con el silbido ($p < 0,055$). Además, el análisis univariado demostró que la atopia incrementa al doble el riesgo de persistir con silbido, esta asociación tiene discreta evidencia estadística, pero en el análisis multivariado no encontramos ninguna asociación

estadísticamente significativa. Estos hallazgos son atribuidos a las limitaciones de nuestro estudio. Sin embargo el estudio de Xuan apoya este hallazgo, en donde participaron 498 niños; los niños que persistieron con sibilancias (12.4%) tenían dos veces más atopia que aquellos niños que dejaron de tener sibilancias (5.6%) (96).

En conclusión este estudio demuestra que la exposición a combustibles alternativos (leña y carbón) a más de gas para la cocción y la exposición pasiva actual a tabaco por otro familiar, que no sean los padres, disminuyen el riesgo de persistencia de sibilancias, mientras que la exposición a gato alguna vez en la vida es un factor de riesgo para la persistencia de sibilancias.

Los hallazgos de este estudio requieren ser confirmados en un estudio con mayor muestra y por lo tanto mejor poder, para detectar diferencias entre los grupos que asocia a la atopia con la persistencia de las sibilancias. Aunque encontramos que la exposición a leña y carbón como combustibles alternativos a más de gas para la cocción y la exposición pasiva actual a tabaco por otro familiar son factores protectivos, no recomendamos exponer a los niños al humo, ya que quizás existan otros factores asociados a la persistencia de sibilancias que incrementen la sensibilización a los alérgenos del medio ambiente y que no han sido estudiados, que sean los responsables de los hallazgos protectivos de estos factores.

CONCLUSIONES

Este estudio demuestra que la exposición a combustibles alternativos (leña y carbón) a más de gas para la cocción y la exposición pasiva actual a tabaco por otro familiar, que no sean los padres, se asocian con una disminución en el riesgo de persistencia de sibilancias, mientras que la exposición a gato alguna vez en la vida es un factor de riesgo para la persistencia de sibilancias.

RECOMENDACIONES

Recomendamos realizar un estudio más grande para obtener evidencia estadísticamente significativa que asocie a la atopia con la persistencia de las sibilancias y que recolecte mayor cantidad de variables confusoras para ser controladas. Aunque encontramos que la exposición a leña y carbón como combustibles alternativos a más de gas para la cocción y la exposición pasiva actual a tabaco por otro familiar son factores protectivos, categóricamente no recomendamos exponer a los niños al humo, ya que quizás existan otros factores asociados a la persistencia de sibilancias que incrementen la sensibilización a los alérgenos del medio ambiente y que no han sido estudiados.

Estudios que respondan mejor cuáles son los factores asociados con la persistencia de sibilancias y desarrollo de asma, son diseños que permitan seguir a poblaciones en el tiempo si deseamos responder estas preguntas de investigación de forma categórica.

REFERENCIAS

1. Martinati, L, Boner A. "Clinical diagnosis of wheezing in early childhood". *Allergy*. 1995; 50(9):701-709.
2. Martínez, F. et al. "Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates". *New England Journal of Medicine*. 1995; 332:133-137.
3. Bloomberg, G. "Recurrent wheezing illness in preschool-aged children: assessment and management in primary care practice". *Postgraduate Medicine*. 2009; 121(5):48-52.
4. Stein, R, Fernando Martínez."Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach". *Pediatric Respiratory Reviews*. 2005; 5(2):155-159.
5. Moncayo, A. et al. "Risk factors for atopic and non-atopic asthma in a rural area of Ecuador". *Thorax*. 2010; 65(5): 409-16.
6. Schwartz, J. "Predictors of asthma and persistent wheeze in a national sample of children in the United States. Association with social class, perinatal events, and race". *Am Rev Respir Dis*.1990; 142 (3):555-559.
7. Porsbjerg C, von Linstow M, Ulrik CS. "Risk factors for onset of asthma: a 12-year prospective follow-up study".2006;129(2):309-315.
8. Cooper, Ph. "Reduced risk of atopy among school-age children infected with geohelminth parasites in a rural area of the tropics". *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 111(5):1995-1998.
9. Cooper, P. et al. "Risk factors for asthma and allergy associated with urban migration: background and methodology of a cross-sectional study in Afro-Ecuadorian school children in Northeastern Ecuador (Esmeraldas-SCAALA Study)" *BMC Pulmonary Medicine*. 2006; 6(24):4.
10. Yeatts, K.et all. "Health Consequences for Children with Undiagnosed Asthma-like Symptoms". *Arc Pediatric Adolesc Med*. 2003; 157 (6):540-543
11. Sheffer, A. et al. "National Asthma Education and Prevention Program: Expert panel report III: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute". 1998; 31(3):MS20-MS25.

12. R de Marco. Et al. "An undetected burden of asthma in Italy: the relationship between clinical and epidemiological diagnosis of asthma". *European Respiratory Journal*. 1998; 11(3):599-603.
13. Martinez, F. "Development of Wheezing Disorders and Asthma in Preschool Children". *Pediatrics*. 2002; (109): 363-364.
14. Organización Mundial de la Salud. "Asma". OMS. Web. 2011.
15. Yeatts, K. et al. "Health Consequences for Children with Undiagnosed Asthma-like Symptoms". *Arc Pediatric Adolesc Med*. 2003; 157 (6):540-543.
16. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008; 32:1096.
17. Yunginger JW, Reed CE, O'Connell EJ, Melton LJ, O'Fallon WM, Silverstein MD. A community-based study of the epidemiology of asthma. Incidence rates, 1964-1983. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 146:888-894.
18. Crater D, Heise S, Perzanowski M, Herbert R, Morse C, Hulsey T et al. Asthma hospitalization trends in Charleston, South Carolina, 1956 to 1997: twenty-fold increase among black children during a 30-year period. *Pediatrics* 2001; 108: e97.
19. Peat JK, van den Berg RH, Green WF, Mellis CM, Leeder SR, Woolcock AJ. Changing prevalence of asthma in Australian children. *BMJ* 1994; 308:1591-1596.
20. Akinbami LJ, Moorman JE, Liu X. Asthma prevalence, health care use, and mortality: United States, 2005-2009. *Natl Health Stat Report*. 2011; 32:1-14.
21. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. Data Fact Sheet. Asthma statistics. January 1999.
22. Burney PG, Chinn S, Rona RJ. Has the prevalence of asthma increased in children? Evidence from the national study of health and growth 1973-86. *BMJ* 1990; 300: 1306-1310.
23. Morten, A. "Childhood asthma and indoor woodsmoke from cooking in Guatemala". *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*. 2004; 14, S110-S116.
24. Mallol, J, Sole D, Asher I, Clayton T, et al. "Prevalence of asthma symptoms in Latin America: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)". *Paediatr Pulmonol*, 2000; 30: 439.

25. Sullivan S, Elixhauser A, Buist AS, Luce BR, Eisenberg J, Weiss KB. National Asthma Education and Prevention Program working group report on the cost effectiveness of asthma care. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 154 (suppl):S84–S95.
26. Martinati LC, Boner AL. “Clinical diagnosis of wheezing in early childhood”. *Allergy*. 1995; 50(9):701-709.
27. Bloomberg, G. “Recurrent wheezing illness in preschool-aged children: assessment and management in primary care practice”. *Postgraduate medicine*. 2009; 121(5):48-52.
28. Sears M, Greene J, Willan A, Wiecek E, et al. “A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood”. *N Engl J Med* 2003; 349:1414–1422.
29. Guilbert, T, et al. “Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma”. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004; 114(6): 1282-1286.
30. Bäcklund, A. “Asthma during the primary school ages – prevalence, remission and the impact of allergic sensitization”. *Allergy* 2006; 61: 549–554.
31. Martinez FD. “Development of wheezing disorders and asthma in preschool children”. *Pediatrics* 2002; 109:362–364.
32. Henderson, J. “The search for new asthma phenotypes”. *Arch Dis Child May*, 2009; 94 (5): 333-335.
33. Rönmark E, Jönsson E, Platts-Mills T, Lundbäck B. “Different pattern of risk factors for atopic and nonatopic asthma among children – report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Study”. *Allergy* 1999; 54:926–929.
34. Praena, M. “¿A qué llamamos asma infantil?”. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2005. 7 (2): 22-23.
35. Castro-Rodríguez, J. “The Asthma Predictive Index: A very useful tool for predicting asthma in young children”. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010; 126 (2): 212-215.
36. R de Marco. Et al. “An undetected burden of asthma in Italy: the relationship between clinical and epidemiological diagnosis of asthma”. *European Respiratory Journal*. 1998; 11(3):599-603.
37. Nieves, A. et al. “Phenotypes of asthma revisited upon the presence of atopy”. *Respiratory Medicine*. 2005; 99(3):347–352.

38. Bell, E. "Clinical phenotypes of asthma". *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2004, 10:44–48.
39. Kurukulaaratch, R. "Defining childhood atopic phenotypes to investigate the association of atopic sensitization with allergic disease". *Allergy* 2005; 60: 1280–1285.
40. Martínez, F. et al. "Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates". *New England Journal of Medicine*. 1995; 332:133-137.
41. Rusconi F, Galassi C, Corbo GM, et al. "Risk factors for early, persistent, and late-onset wheezing in young children". *SIDRIA Collaborative Group. Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1617.
42. Sherriff A, Peters T, Henderson J, et al. "Risk factor associations with wheezing patterns in children followed longitudinally from birth to 3(1/2) years". *Int J Epidemiol*. 2001; 30 (6):1473-1480.
43. Savenije OE, Granell R, Caudri D, et al. "Comparison of childhood wheezing phenotypes in 2 birth cohorts: ALSPAC and PIAMA". *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:1505.
44. Just J, Gouvis-Echraghi R, Couderc R, et al. "Novel severe wheezy young children phenotypes: boys atopic multiple-trigger and girls nonatopic uncontrolled wheeze". *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130:103.
45. Strippoli, B. "Exclusive viral wheeze and allergic wheeze: evidence for discrete phenotypes". *European Respiratory Journal*. 2011; 38(2)472-474.
46. Kurukulaaratchy, R. "Characterization of wheezing phenotypes in the first 10 years of life". 2003; 33(5): 573.
47. Schultz, A. "Danger of using an unreliable classification system for preschool wheeze". *European Respiratory Journal*. 2009; 33(4): 944-945.
48. Stein, R, Fernando Martínez. "Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach". *Pediatric Respiratory Reviews*. 2005; 5(2):155-158.
49. Holgate S, Howell JBL, Burney PGJ, et al. "Epidemiology. in *The role of inflammatory processes in airway hyperresponsiveness*". Blackwell Scientific. 1989; 222.
50. Pearce, N, Juha Pekkanena y Richard Beasleya. "How much asthma is really attributable to atopy?". *Thorax*. 1999; 54: 268-272.

51. Stern DA, Morgan WJ, Halonen M, et al. "Wheezing and bronchial hyper-responsiveness in early childhood as predictors of newly diagnosed asthma in early adulthood: a longitudinal birth-cohort study". *Lancet*. 2008; 372:1058.
52. Miller, J. "Predictors of Asthma in Young Children: Does Reporting Source Affect Our Conclusions?". *American Journal of Epidemiology*. 2001; 154 (3): 245-250.
53. Smith JA, Drake R, Simpson A, et al. "Dimensions of respiratory symptoms in preschool children: population-based birth cohort study". *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177:1358.
54. Silver, S y David Langan. "Asthma in African Americans: What can we do about the higher rates of disease?". *Cleveland clinic journal of medicine*. 2012; 79 (3).193-197.
55. Lang D, Polansky M, y Sherman M. "Hospitalizations for asthma in an urban population: 1995–1999". *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009; 103:128.
56. Williams LK, Oliver J, Peterson EL, et al. "Gene-environment interactions between CD14 C-260T and endotoxin exposure on Foxp3+ and Foxp3-CD4+ lymphocyte numbers and total serum IgE levels in early childhood". *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008; 100:128–130.
57. Rosenbaum, E. "Racial/ethnic differences in asthma prevalence: The role of housing and neighborhood environments". *Meetings of the Population Association of America* 2004; 1-23.
58. Boardman, Jason, Brian Finch, and Robert Hummer. "Race/ethnic Differences in Respiratory Problems among a Nationally-Representative Cohort of Young Children." *Population Research and Policy Review*. 2001; 20:87-206.
59. Miller, Jane. "The Effects of Race/ethnicity and Income on Early Childhood Asthma Prevalence and Health Care Use." *American Journal of Public Health*. 2000; 90(3): 428.
60. Cunningham, J. "Race, Asthma, and Persistent Wheeze in Philadelphia Schoolchildren". *American Journal of Public Health*. 1996; 86(10): 1406-1409.
61. Kinney P, Aggarwal M, Northridge M, Janssen N, et al. "Airborne concentrations of PM (2.5) and diesel exhaust particles on Harlem sidewalks: a community-based pilot study". *Environ Health Perspect* 2000; 108:213.

62. O'Neill M, Jerrett M, Kawachi I, et al. "Workshop on Air Pollution and Socioeconomic Conditions. Health, wealth, and air pollution: advancing theory and methods". *Environ Health Perspect* 2003; 111:1861.
63. Rosenbaum E y Friedman S. "The Housing Divide: How Generations of Immigrants Fare in New York's Housing Market. New York, NY". New York University Press; 2007.
64. Rosenstreich D, Eggleston P, Kattan M, et al. "The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma". *N Engl J Med* 1997; 336:1356–1363.
65. Gottlieb, D, George T, et al. "Poverty, Race, and Medication Use Are Correlates of Asthma Hospitalization Rates: A Small Area Analysis in Boston". *Chest*. 1995; 108(1):28.
66. Malveaux, F y A. Fletcher-Vincent. "Environmental risk factors of childhood asthma in urban centers". *Environ Health Perspect*. 1995; 103 (Suppl 6): 59.
67. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). "Cigarette smoking among adults and trends in smoking cessation—United States", 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58:1227.
68. Delva J, Tellez M, Finlayson T, et al. "Cigarette smoking among low-income African Americans: a serious public health problem". *Am J Prev Med* 2005; 29:218 – 220.
69. Wilson S, Kahn R, Khoury J, Lanphear B. "Racial differences in exposure to environmental tobacco smoke among children". *Environ Health Perspect* 2005; 113:362.
70. Huss K, Rand CS, Butz A, et al. "Home environmental risk factors in urban minority asthmatic children". *Ann Allergy* 1994; 72:173–175.
71. Samir S, Colin Y, Thomas S. "Impact of environmental tobacco smoke on children admitted with status asthmaticus in the pediatric intensive care unit". *Pediatr Pulmonol*. 2010.
72. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon A, Thomson L, et al. "Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma". *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:1308–1309.
73. Hedman L, Bjerg A, Sundberg S, Forsberg B, et al. "Both environmental tobacco smoke and personal smoking is related to asthma and wheeze in teenagers". *Thorax* 2011; 66:20–25.

74. Savilahti, E. "IgA Antibodies, TGF-B1 and B2, and Soluble CD14 in the Colostrum and Development of Atopy by Age 4". *Pediatric Research*. 2005; 58 (6):1300-1305.
75. van den Biggelaar, A. "Long-Term Treatment of Intestinal Helminths Increases Mite Skin-Test Reactivity in Gabonese Schoolchildren". *The Journal of Infectious Diseases*. 2004; 189 (5): 892-896.
76. Lynch, N. "Clinical Improvement of Asthma after Anthelmintic Treatment in a Tropical Situation". *AM J Respir Crit Care Med*. 1997; 156 (1):50–54.
77. Ponte, E. "Interrelationship among asthma, atopy, and helminth infections". *J Bras Pneumol*. 2007; 33(3):335-342.
78. Endara, P. "Long-term periodic anthelmintic treatments are associated with increased allergen skin reactivity". *Clinical & Experimental Allergy*. 2010; 40(11): 1669–1674.
79. Loeffler P. "Transient lung infiltrations with blood eosinophilia". *Arch Int Allergy*. 1956; 8:54–9.
80. Doetze A, Satoguina J, Burchard G, Rau T, et al. "Antigen-specific cellular hyporesponsiveness in a chronic human helminth infection is mediated by Th3/Tr1-type cytokines IL-10 and TGF- but not by a Th1 to Th2 shift". *Int Immunol*. 2000; 12:623–30.
81. Dowse G, Turner K, Stewart G, Alpers M, et al. "The association between Dermatophagoides mites and the increasing prevalence of asthma in village communities within the Papua New Guinea highlands". *J Allergy Clin Immunol*. 1985; 75:75–83.
82. Holland MJ, Harcus YM, Riches PL, Maizels RM. "Proteins secreted by the parasitic nematode *Nippostrongylus brasiliensis* act as adjuvants for Th2 responses". *Eur J Immunol*. 2000; 30:1977.
83. Liccardi, G. et al. "Systemic reactions from skin testing: literature review". *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2006; 16(2):75-78.
84. Amberbir, A, Girmay Medhin, Atalay Alem, John Britton, et al. "The Role Of Paracetamol, Geohelminths And Other Environmental Exposures On The Incidence Of Wheeze And Eczema In An Ethiopian Birth Cohort". *ajrccm*. 2010: Abstracts.A2505.
85. Casas, L, Tischer C, Tiesler, Koletzko, et al. "Association of gas cooking with children's respiratory health: results from GINIplus and LISApplus birth cohort studies". 2012. 6 (1): 476.

86. Cunningham, G. Et al. "Environmental tobacco smoke, wheezing, and asthma in children in 24 communities". *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1996. 153 (1):218.
87. Lewis, S, M. Antoniak, A. Venn, et al. "Secondhand Smoke, Dietary Fruit Intake, Road Traffic Exposures, and the Prevalence of Asthma: A Cross-Sectional Study in Young Children". *American Journal of Epidemiology*. 2005;161: 406-410.
88. Cook, D y D. Strachan. "Summary of effects of parental smoking on the respiratory health of children and implications for research". *Thorax*. 1999; 54:357.
89. Strachan, D y Derek Cook. "Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies". *Thorax*. 1998; 53:204–211.
90. Department of Health Committee on the Medical Effects of Air Pollutants. *Asthma and outdoor air pollution*. London: HMSO, 1995: 85–176.
91. Holgate, S. "Innate and adaptive immune responses in asthma". *Nature Medicine*. 2012; 18, 673.
92. Perzanowski, M, Ginger Chew, Adnan Divjan, Alina Johnson, et al. "Cat ownership is a risk factor for the development of anti-cat IgE but not current wheeze at age 5 years in an inner-city cohort". *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121 (4):1047 -1052.
93. Fuchs, O, Jon Genuneit, Philipp Latzin, Gisela Büchele, et al. "Farming environments and childhood atopy, wheeze, lung function, and exhaled nitric oxide". 2012.130(2): 382-388.
94. Dagoye, D, Z. Bekele, K. Woldemichael, H. Nida, et al. "Domestic risk factors for wheeze in urban and rural Ethiopian children". *Q J Med*. 2004; 97:489–497.
95. Lodrup K, Roll S, Carlsen K, Mowinckel P, et al. "Does Pet Ownership in Infancy Lead to Asthma or Allergy at School Age? Pooled Analysis of Individual Participant Data from 11 European Birth Cohorts". *PLoS ONE*. 2012; 7(8): e43214.
96. Xuan, W, G. Marks, B. Toelle, E. Belousova, et al. "Risk factors for onset and remission of atopy, wheeze, and airway hyperresponsiveness". *Thorax*. 2002; 57:104-109.

ANEXOS

Anexo A: Carta de aceptación Comité de Bioética Universidad San Francisco de Quito



Anexo B: Cuestionario modificado ISAAC de factores de riesgo para alergias y asma



Anexo C: Formato único de protocolo de tesis

