

ALERGENOS MEDIOAMBIENTALES EN EL RIESGO DE ASMA BRONQUIAL MODERADA PERSISTENTE EN MENORES DE 5 AÑOS.

Introducción

El asma bronquial ha ocupado ininterrumpidamente la atención médica desde la antigüedad, según consta en los trabajos de Hipócrates, Galeno, Areteo de Capadocia y Celso. Al parecer, este último dio tal nombre a la falta de aire moderada que presentaban los soldados al realizar ejercicios. Hasta el presente, esta condición respiratoria despierta interés tanto en los pacientes y sus familiares como en los profesionales de la Medicina.^{1,2}

La conceptualización de la enfermedad continúa siendo un tema no bien resuelto, ya que ninguna de las iniciativas planteadas ha conseguido la aceptación unánime de clínicos, fisiopatólogos y epidemiólogos.³ El asma es un síndrome clínico complejo que se caracteriza por una obstrucción variable del flujo aéreo, hiperreactividad bronquial e inflamación celular. La Iniciativa Global para el asma establece que el asma es una enfermedad heterogénea, caracterizada habitualmente por inflamación de la vía respiratoria que lleva a episodios recurrentes de sibilancias, disnea, sensación de opresión torácica y tos, particularmente por las noches y madrugadas, los cuales se relacionan con obstrucción variable del flujo aéreo, reversible de manera espontánea o con tratamiento. Estos síntomas varían de intensidad a lo largo del tiempo y se acompañan de una limitación variable del flujo aéreo espiratorio.⁴

La limitación al flujo de aire es causada por tres factores principalmente: la broncoconstricción, en respuesta a una variedad de estímulos entre los que se incluyen alérgenos e irritantes; la hiperreactividad bronquial, que es una broncoconstricción exagerada en respuesta a estímulos externos, y el edema de la vía aérea, provocado por la persistencia y progresión del cuadro con hipersecreción de moco.^{5,6}

Actualmente se le considera un problema de salud pública en diversos países, sobre todo en aquellos en los que la mayoría de sus pobladores habitan en áreas urbanas o semiurbanas, con poblaciones jóvenes y con estilo de vida occidental. Los estudios para determinar posibles causas de este aumento o de las variaciones en la prevalencia entre los países son insuficientes, contándose con mayor información de la situación en las naciones más desarrolladas de occidente, de las cuales provienen la mayor parte de las publicaciones.⁷

En el mundo existen más de 200 millones de pacientes asmáticos, se producen entre 50 mil y 100 mil muertes por año y se gastan entre 20 y 30 billones de dólares en los servicios de salud para esta enfermedad. La prevalencia entre los niños y adultos varía del 1 al 18% en diferentes partes del mundo y su mortalidad es de aproximadamente 250 000 personas por año. En adultos de Estados Unidos de América ha aumentado un 33% entre el 2010 y el 2019.⁸

De acuerdo con los resultados publicados por el estudio cooperativo mundial denominado *The International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC), Latinoamérica tiene una de las prevalencias más elevadas del mundo: en Colombia en la población general es del 13%, en Brasil llega al 25%, en México es del 8%, la Argentina se ubica en un rango de prevalencia intermedia (10 a 20%) y con una mortalidad de 3 a 4 veces más elevada que las de los países desarrollados.^{9,10}

En 2018, la prevalencia de asma bronquial en Cuba fue de 9.26% y en 2019 fue de 9.07% (rango bajo-intermedio según ISAAC). La provincia de Guantánamo tuvo 7.03% en 2018 y 7.48% en 2019. De manera general, se tienen mayores valores a los 6 años de edad que a los 14 años. En el caso de la mortalidad, durante 2018, en la provincia Guantánamo se reportaron 220 defunciones por asma (tasa de 42.8) y 194 en 2019 (tasa de 37.8). El municipio Guantánamo reportó 19 238 pacientes dispensarizados como asmáticos en 2019, de los cuales 1 787 fueron atendidos en las Salas de Rehabilitación. Aunque se ha observado una disminución de las hospitalizaciones y muertes por asma, esta enfermedad continúa aportando una carga inaceptable para el Sistema Nacional de Salud Pública y para la sociedad, incidiendo negativamente en el ausentismo escolar y laboral y acarreando la pérdida de productividad laboral.^{11,12}

La calidad de vida del paciente asmático se ve deteriorada por la frecuencia de las crisis, la dependencia psicológica a los broncodilatadores inhalantes, la pérdida de días laborables y ausencias escolares, la valoración inadecuada de la autoimagen, la preocupación por el estado económico familiar y las alteraciones en la dinámica familiar, dentro de muchos otros factores sociales y psicológicos.¹³

Diversos cambios en el entorno y en los hábitos se han implicado en el aumento del asma, con especial mención al tabaquismo y al aumento en la concentración ambiental de los alérgenos. Varios autores afirman que los factores ambientales son muy importantes en el inicio y persistencia del asma.¹⁴

El asma puede ser producida por estímulos ambientales como el aire frío, ejercicio, alérgenos, infecciones respiratorias, estrés emocional, humo del tabaco, contaminación ambiental, productos químicos irritantes, entre otros. Los factores genéticos, junto con los factores ambientales, favorecen y predisponen a la aparición de la enfermedad.^{5,15}

El riesgo de padecer asma viene determinado por la interacción entre la predisposición genética, los factores que alteran el desarrollo del individuo, antes de nacer o durante la infancia, y las exposiciones ambientales a partículas inhaladas. Algunos factores de riesgo conocidos son: tener antecedentes de asma en un pariente cercano, como padre, madre o hermanos; tabaquismo de la madre durante el embarazo; nacer de forma prematura o con bajo peso; presentar ciertas infecciones respiratorias virales durante los primeros meses o años de vida; sibilancias en los primeros años de vida; predisposición a presentar alergias como la rinitis, la dermatitis y la conjuntivitis

alérgica; obesidad; fumar o ser fumador pasivo; vivir en áreas urbanas e industrializadas, especialmente en lugares que tienen alto grado de contaminación ambiental; exposición a productos químicos (agricultura, peluquería o construcción entre otros) en el ámbito laboral.^{5,15,16,17}

Se ha intentado desarrollar clasificaciones apropiadas del asma basadas en factores provocadores únicos (alergenos, drogas, sustancias ocupacionales, etc.), en el grado de reactividad bronquial, en la fisiopatología, la respuesta terapéutica u otros elementos; pero ninguna de ellas cuenta con la aceptación general. A efectos prácticos, se han asumido clasificaciones convencionales que resulten útiles en la categorización clínica de los pacientes, de acuerdo con los factores etiológicos más importantes, el curso de la enfermedad y la gravedad de los síntomas.¹⁸

El asma puede ser *intermitente o episódica* si la enfermedad cursa con crisis de disnea con intervalos más o menos asintomáticos, o bien *crónica o persistente* si los síntomas son más o menos permanentes y sostenidos con exacerbaciones periódicas.

En cuanto a la severidad del proceso, puede ser *leve* si no interfiere con las actividades cotidianas, siendo de sencillo control farmacológico; *moderada*, cuando interfiere en ocasiones con las actividades normales y puede requerir terapias más agresivas para su control; o bien *grave o severa*, cuando interfiere seriamente con las actividades cotidianas, implica un control exhaustivo y politerapia, o cursa con episodios que ponen en peligro la vida.^{19,20}

La población infantil perteneciente al área de salud del policlínico Omar Ranedo Pubillones, del municipio Guantánamo, se caracteriza por una cifra relativamente elevada de pacientes menores de 5 años con el diagnóstico de asma bronquial moderada persistente, lo cual conllevó la identificación del siguiente problema científico:

¿Cuáles son los factores de riesgo de asma bronquial moderada persistente en menores de cinco años atendidos en la consulta de Alergología del policlínico Omar Ranedo Pubillones durante 2019-2021?

Con la finalidad de dar respuesta a esta interrogante se desarrolló la presente investigación científica, una vez que se planteó la hipótesis de que existía una asociación importante, identificable y cuantificable, entre un conjunto de factores de riesgo y la ocurrencia de casos de asma bronquial moderada persistente en niños menores de cinco años.

Marco Teórico

La definición del asma ha variado según los avances en el conocimiento de su fisiopatología, con la incorporación de conceptos que han modificado en forma importante los diversos enfoques sobre la misma. Actualmente se le considera como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias que se caracteriza por episodios de disnea sibilante e hiperreactividad bronquial. Desde el punto de vista

fisiopatogénico, ocurre un estrechamiento generalizado de las vías aéreas debido a broncoespasmo, edema e infiltración de células en la pared bronquial, formación de tapones mucosos y remodelado de la pared bronquial, entre otros fenómenos, siendo variado el peso relativo de cada uno, el último de ellos en una etapa posterior del curso evolutivo.^{4,5,17,20}

Se manifiesta clínicamente por episodios recurrentes de disnea sibilante, tos seca o con escasa expectoración mucosa y opresión torácica. Se alternan períodos de exacerbación aguda con otros asintomáticos o de síntomas atenuados. Pueden revertirse en forma espontánea o mediante tratamiento específico, pero en la fase más tardía de la remodelación, se producen alteraciones poco o nada reversibles. Los casos más severos presentan síntomas permanentes y crisis con afectación importante y riesgo de vida.^{18,20}

La hiperirritabilidad bronquial es la respuesta exagerada de las vías aéreas a diversos estímulos físicos, químicos o farmacológicos que tiene un componente principal obstructivo, con aparición rápida de disnea sibilante y/o tos seca. No solo puede encontrarse en asmáticos, sino también en otras enfermedades como las bronquitis crónicas, tabaquismo y fibrosis quística.¹⁹

En algunos niños se asocia a variantes de genes asociados con el asma y la exacerbación en la primera infancia. Una variación en el locus 17q12-q21 se asocia con aproximadamente doble riesgo de sibilancias recurrentes, exacerbaciones del asma e hiperreactividad bronquial desde la primera infancia hasta la edad escolar, pero sin conferir riesgo de eczema, rinitis, o sensibilización a alérgenos.²¹

Los componentes de la hiperreactividad bronquial son la broncolabilidad, la broncorreactividad y los reflejos tusígenos broncoconstrictores. Los síntomas asociados son el broncoespasmo inducido por el esfuerzo, el aire frío y seco y la tos nocturna, y estaría inducida por un umbral bajo de reactividad de las vías aéreas.²²

Existen fenotipos evolutivos diferentes principalmente condicionados por la presencia de atopía. Dos tercios de los niños con sibilantes remiten en la adolescencia y la juventud, pero quienes presentaban asma en la escuela primaria tienen alto riesgo de continuar con ella muchos años después (*odds ratio* = 14 para asma 25 años después). El tercio que no remite presenta en su mayoría cuadros leves intermitentes o persistentes leves y moderados. En la adultez son raras las remisiones completas, salvo cuadros leves con tratamientos tempranos bien ejecutados. Las evoluciones con cuadros severos y progresivo empeoramiento, con remodelación de la vía aérea, pueden conducir a la muerte.²³

La mortalidad por asma es relativamente baja, y luego de un incremento a nivel mundial unas décadas atrás, en los últimos veinte años ha tendido a disminuir, presumiblemente debido al mejor manejo en cuanto a diagnóstico y terapéuticas disponibles.²⁴

Profundizando en su estudio, el asma aparece como un síndrome complejo tanto en sus expresiones fenotípicas (observables), como en fisiopatogenia que reconoce diversos endotipos cuando se la estudia desde la Biología y la Química molecular. Estas disciplinas han aportado conocimientos que aportan a una mejor comprensión de la historia natural y de las implicancias genotípicas y clínicas, el hallazgo de biomarcadores endotípicos orienta en la selección de distintos enfoques terapéuticos.²⁵

Para arribar al diagnóstico de asma deben seguirse los siguientes procedimientos:

- Anamnesis.
- Examen físico.
- Mediciones objetivas de la obstrucción del flujo aéreo y su seguimiento para detectar variabilidad.
- Pruebas de provocación bronquial para detectar hiperirritabilidad.
- Estudios alérgicos.
- Estudios de esputo inducido y fibrobroncoscopía para anatomía patológica.
- Otras pruebas complementarias para diagnóstico diferencial.

La *anamnesis* se orienta a detectar los episodios recurrentes de disnea sibilante, tos con nula o escasa expectoración blanquecina, opresión torácica, con señales de hiperirritabilidad de vías aéreas y desencadenantes de tipo irritativo o alérgico, la reversibilidad del cuadro ya sea espontáneamente o mediante tratamiento, junto a los datos negativos para otras patologías, pueden servir y son utilizados para diagnosticar asma tanto a los fines clínicos como epidemiológicos. Este interrogatorio es decisivo para el diagnóstico ya que tanto el examen físico como los estudios complementarios pueden dar falsos negativos.²⁶

Si siempre una buena anamnesis representa la mitad del diagnóstico, y para el diagnóstico, una hora de cuidadoso interrogatorio vale más que diez horas de exploración, en el caso del asma puede afirmarse que es mayor aún la importancia. Indudablemente que influyen sobre la calidad de la misma la formación y el entrenamiento previo del examinador y el diálogo que logre establecerse en la entrevista, aumentando la complicación en el caso de los niños menores cuando generalmente interviene la madre con su propia interpretación de los fenómenos.²⁷

El *examen físico* adquiere importancia cuando puede observarse al paciente en pleno episodio asmático, pero carece de valor para descartar la enfermedad ya que puede ser completamente normal en las intercrisis, sobre todo en el asma leve. Es útil para el diagnóstico diferencial y la detección de patologías agregadas de importancia.^{3,5,18,20,27}

Las *mediciones de la función pulmonar* son decisivas para el diagnóstico, tanto espirométricas como los monitoreos de pico flujo, sobre todo si se puede hacer un seguimiento en el tiempo y registrar las variaciones que justamente son una de las

características esenciales de esta patología. Una medición normal aislada no descarta la enfermedad.

Los *estudios alérgicos* (pruebas cutáneas, IgE total y específica, provocación con alérgenos, etc.) contribuyen a confirmar el diagnóstico en su componente fisiopatológico, ya que más del 50% de los casos de asma tienen un fuerte componente alérgico, y se piensa que esta proporción puede aumentar en la medida que se perfeccionen los métodos de estudio. Los resultados negativos en estas pruebas no descartan el asma, pero se le considera un factor de riesgo de padecerla.^{3,18,20}

El concepto actual de atopia ha variado desde el inicial postulado por Coca en 1920, hacia la propuesta de concebirla como la predisposición familiar para desarrollar una respuesta mediada por IgE frente a los alérgenos ambientales comunes, con bases genéticas importantes que se manifestará como rinitis asociada o no con conjuntivitis, eccema y asma. Se ha generalizado en la práctica no especializada el uso de la IgE total para catalogar esta susceptibilidad alérgica, aunque existen muchos casos en que un nivel normal de esta inmunoglobulina acompaña a reactividades alérgicas específicas bien claras.⁵

También se pueden usar las mediciones de la función pulmonar ya mencionadas, para ejecutar pruebas de provocación, que al detectar la hiperirritabilidad bronquial prácticamente confirman el diagnóstico cuando la historia es sugestiva. Son de mayor utilidad cuando la espirometría basal es normal pero se sospecha asma. Cuatro alternativas para detectar y medir la hiperirritabilidad que son comúnmente usadas en investigaciones de este tipo son la provocación con histamina, con metacolina, con esfuerzos físicos estandarizados y aire frío y seco y la provocación con esfuerzos físicos estandarizados.

Se ha afirmado que, para la comprobación definitiva de asma actual, desde el punto de vista de la atención clínica individual pueden utilizarse las pruebas positivas de provocación mediante inhalación de histamina o metacolina o por la realización de esfuerzos físicos controlados, sumadas al registro de los síntomas durante el último año.

En realidad, el resultado negativo de estas pruebas en un paciente con asma leve intermitente que esté correctamente tratado, no puede inducir a dejar de considerarlo asmático, por lo que la utilidad de las mismas podría reducirse a un primer momento de diagnóstico o como parte del seguimiento. La variabilidad del umbral de irritabilidad bronquial es amplia ya sea en su curso natural como en respuesta a los tratamientos.²⁶ Por estas y otras razones, los estudios epidemiológicos poblacionales tienden a usar como parámetros principales las respuestas de los pacientes o sus familiares sobre la ocurrencia en los últimos 12 meses de episodios de sibilantes, tos seca, sin un cuadro compatible con resfrío u otra infección de vías aéreas, que se presenta

frecuentemente por la noche o en situaciones de hiperventilación o esfuerzo físico. En algunos casos se interroga sobre el uso de corticoides inhalados.

Los estudios de esputo y la fibrobroncoscopia pueden proveer varios datos que orienten hacia el diagnóstico como el hallazgo de diversas señales de inflamación ya sea de tipo alérgico (eosinofilia, etc.) o no atópico (neutrofilias, etc.), así como para descartar otras etiologías del síndrome obstructivo.²⁸

En el mismo sentido, otros estudios (radiografías de tórax, tomografías axiales computarizadas de senos paranasales, diversas determinaciones de laboratorio, etc.) pueden aportar para comprender mejor el caso particular, sus posibles enfermedades asociadas y sobre todo para profundizar en el diagnóstico diferencial.

Recientemente se está avanzando en la determinación de los transcriptomas extraídos de mucosa nasal, como alternativa menos invasiva para determinar subfenotipos de asma. Los transcriptomas, que representan al RNA, exponen los genes ligados a los endotipos de respuesta asmática Th2 alto y Th2 bajo. Pueden hallarse unas 70 expresiones genéticas entre las que cabe mencionar a los que codifican para IL₁₃, IL₅ y periostin (POSTN).²⁹

Para los estudios epidemiológicos pueden utilizarse, si están disponibles, diagnósticos clínicos de mayor certeza como los que aplican los procedimientos descritos. Pero en los estudios poblacionales con muestras más grandes, de suma utilidad para medir con mayor aproximación y menores sesgos de selección la prevalencia y los factores asociados, se utilizan criterios abreviados, muchas veces basados en cuestionarios al paciente o a sus familiares.

La validez de esta aproximación diagnóstica, mediante el relevamiento de síntomas indicadores de asma, ha sido estudiada con resultados favorables y aplicada en muchos trabajos por grupos de primer nivel en el tema y publicados en las revistas científicas calificadas.³⁰

Para varios autores, algo más de la mitad de los niños no presentan sibilantes en los primeros 6 años de vida. Para el 49% restante, se han descrito tres fenotipos de niños con sibilantes y sus probables frecuencias: ^{31,32,33}

- Sibilantes muy tempranos transitorios (entre 0 a 3 años y asintomático a los 6): 20%.
- Sibilantes tardíos (aparición de sibilantes después de los 3 años de edad): 15%.
- Persistentes (sibilantes a los 3 y a los 6 años): 14%.

A su vez, estos tres fenotipos pueden agruparse en dos conjuntos:

Asma temprana transitoria (no alérgica). Tos seca, sibilantes y disnea, generalmente durante la noche o primeras horas de la mañana, en episodios reiterados que comienzan generalmente durante los primeros meses de vida y ceden antes de los 6 años de edad, sin recidivas en el futuro, aunque puede persistir una hiperreactividad bronquial (HRB) leve algunos años más. Rastreado los orígenes fetales o infantiles de las enfermedades en el adulto, se plantea que estos cuadros podrían estar

relacionados con la proclividad a desarrollar enfermedad pulmonar obstructiva crónica en el adulto.³⁴

Puede presentarse solamente como tos recurrente nocturna o por hiperventilación generalmente bucal (esfuerzo, llanto, risa, etc.). Hay que estudiar alternativas diagnósticas como la fibrosis quística, la aspiración recurrente de leche, el reflujo gastroesofágico, la aspiración de cuerpo extraño, el síndrome de disquinesia ciliar primaria, inmunodeficiencias primarias, cardiopatías congénitas y estrechamiento congénito de las vías aéreas generalmente asociado a bajo peso al nacer, entre otros.³⁵

Estos niños tienen generalmente antecedentes de bronquiolitis y otras virosis respiratorias y no tienen antecedentes de alérgicos en la familia. No presentan eccemas ni rinitis de tipo alérgico. Se ha sugerido que la anomalía básica está más relacionada con el tamaño de las pequeñas vías aéreas que con la inflamación y tiende por lo tanto a normalizarse con el crecimiento. Las virosis respiratorias (principalmente rinovirus) serían un desencadenante frecuente de los episodios.

Asma alérgica. Abarca dos fenotipos según el momento del inicio de los sibilantes. El cuadro clínico típico del asma aparece luego de los tres años con un incremento progresivo de la incidencia con el pico mayor a los 10 años de edad. Presenta antecedentes de eccema y rinitis alérgica y pertenece a familias atópicas. Tiende a persistir luego de la infancia, habiéndose descrito una “marcha alérgica” que comienza con el eccema en los pliegues, sigue con la rinitis y termina con el cuadro de vías aéreas bajas. Puede presentarse solamente como tos recurrente nocturna o por hiperventilación (esfuerzo, llanto, risa, etc.), señal de hiperirritabilidad de las vías aéreas.

El fenotipo de sibilantes persistentes, niños que comienzan en los tres primeros años y continúan sintomáticos a los 6 y más años, tienen en general una etiología alérgica y antecedentes personales y familiares de atopia. La Sociedad Argentina de Pediatría ha propuesto los siguientes criterios predictivos en casos de niños de 0 a 3 años, que hayan tenido tres o más episodios de obstrucción bronquial reversible y, al menos, un criterio mayor más dos de los criterios menores:³⁶

- Criterios mayores: diagnóstico de asma en los padres, diagnóstico médico de eccema en el niño.
- Criterios menores: diagnóstico de rinitis alérgica, sibilancias fuera de los resfríos, eosinofilia > 4%.

Es interesante conectar esta clasificación del asma infantil con las diferentes formas de manifestarse la evolución en el adulto. Desde hace mucho se ha diferenciado un asma extrínseca en la que predomina la causalidad alérgica típica y de comienzo temprano, del asma intrínseca de comienzo en el adulto, en la que no puede demostrarse un alérgeno causal ni se detectan antecedentes personales y familiares típicos de la atopia. Se diferenciaban también por una serie de características que hoy

pueden reconocerse en algunos de los fenotipos usados actualmente, aunque no coinciden estrictamente las categorías enunciadas.

En los últimos tiempos se ha propuesto una aproximación integradora multiescala, incorporando datos moleculares, celulares, estructurales, clínicos, epidemiológicos y de resultados terapéuticos, que relacionan los genotipos, con los endotipos y los fenotipos, construcciones teóricas en plena elaboración que pretenden aportar a la comprensión de este tipo de patologías tan complejas. La principal utilidad está dada por la utilización más precisa de nuevos abordajes terapéuticos y por el pronóstico y seguimiento a largo plazo.^{37,38}

Las características endotípicas básicas que generan dos grandes categorías se refieren a la presencia en las vías aéreas de inflamación eosinofílica y de una serie de citoquinas propias de los linfocitos Th2 alto o un bajo nivel de los mismos (Th2 bajo). Fundamentalmente se basa en la alta o baja expresión de los genes inducibles para IL-13.

La Epidemiología proporciona información de gran utilidad tanto de la morbilidad como de la mortalidad, para conocer la situación actual, la evolución y el impacto que determinadas acciones o situaciones pueden ocasionar. También es muy importante para identificar los factores de riesgo y de protección y orientar las medidas de prevención y atención, así como para conocer aspectos de la fisiopatogenia y la historia natural de las enfermedades. En los últimos años se han realizado muchos estudios epidemiológicos del asma, estimulados por la preocupación mundial ante el aumento de su prevalencia y su mortalidad, aunque esta última muestra una tendencia a mejorar en los últimos años en algunos países.

Dado que intervienen numerosas variables endógenas y ambientales es de gran importancia determinar el peso relativo de cada una de ellas en los diversos grupos poblacionales. En este sentido, se pueden utilizar dos herramientas de gran utilidad en la Epidemiología analítica como son los estudios de casos y controles y los estudios de cohorte con seguimiento, siendo los primeros los más empleados por razones de disponibilidad de recursos financieros, de personal, y, sobre todo, de pacientes dispuestos a participar en dichos estudios.³⁹

Con el correr de los años se ha ido delimitando con más claridad este síndrome. Se han detectado los factores de riesgo tanto endógenos como ambientales que permiten un enfoque terapéutico preventivo mejor fundado y se han sumado elementos propios de los cambios culturales y tecnológicos de los últimos 60 años.^{3-5,18,20,31}

Dentro de los principales factores de riesgo de asma infantil estudiados se encuentran:

- Factores predisponentes: mayor susceptibilidad.
- Factores causales de asma alérgica: sensibilizan la vía aérea y provocan el inicio del asma a través de reacciones específicas antígeno-IgE.
- Factores causales de asma no alérgica: estructura bronquial reducida.

- Factores contribuyentes: aumentan la posibilidad de desarrollo o agravamiento del curso del asma luego de la exposición a un factor causal dependiendo del genotipo y del endotipo.
- Factores desencadenantes: crisis y exacerbaciones.

El tratamiento farmacológico se basa en dos tipos de medicamentos:^{3,5,18,20,31}

- Rescatadores de uso agudo: broncodilatadores (agonistas β_2 , anticolinérgicos inhalados y esteroides sistémicos).
- Controladores de uso crónico: esteroides inhalados y sistémicos, antileucotrienos, esteroides sistémicos de largo plazo, inmunoterapia específica y terapia monoclonal). De acuerdo con las guías de tratamiento para el asma, se deben iniciar en uno de los 5 escalones propuestos, conforme a la intensidad de los síntomas y acordes al grado de control.

El tratamiento debe ser dinámico y pasar de una etapa a otra de acuerdo con los síntomas. Los medicamentos antiinflamatorios son los más utilizados, ya que pueden llegar a modificar la hiperreactividad bronquial (HRB), mientras que los broncodilatadores sólo actúan en las exacerbaciones o como terapia de apoyo para lograr el control, y no deben utilizarse como terapia continua. Cuando se trata de pacientes alérgicos, la inmunoterapia específica está indicada.

Los broncodilatadores β_2 se dividen de acuerdo con su vida media en de acción corta como el salbutamol, fenoterol y terbutalina, entre otros, y de acción prolongada como el salmeterol, formoterol o indacaterol. Ejercen efecto sobre los receptores β_2 agonistas del músculo liso bronquial, disminuyen el broncoespasmo, con lo que aumenta el calibre del bronquio, y actúan sobre la liberación de mediadores inflamatorios y la depuración de moco.⁴⁰

Hay presentaciones en aerosol, solución para nebulizar, inhalar (gas o polvo seco), intravenosa y oral, pero se prefiere la vía inhalada, ya que es más rápida y segura. La presentación en inhaladores de dosis medida (IDM) es la más recomendada, pero se requiere de una coordinación adecuada entre la inspiración y la liberación del medicamento con un flujo inspiratorio mínimo, por lo que es necesario adicionarles cámaras espaciadoras de volumen.

Los efectos colaterales más frecuentes son taquicardia, temblores e irritabilidad; en casos graves o con sobredosificación, hay arritmias y paro cardíaco. En niños pequeños o cuando no se logra un flujo inspiratorio adecuado, es necesario administrarlos por nebulización. La vía intravenosa se reserva para casos muy graves o estado de mal asmático, su aplicación será sólo en terapia intensiva con personal entrenado, se usan en bolos o en goteo continuo.⁴¹

Los esteroides inhalados son la piedra angular del tratamiento, son seguros, con pocos efectos adversos locales y tienen una adecuada potencia antiinflamatoria, impiden la degranulación celular, interfieren con los mediadores de nueva formación

(leucotrienos y prostaglandinas), modifican la respuesta quimiotáctica de neutrófilos y eosinófilos, evitan la remodelación bronquial y a largo plazo ayudan a modificar la HRB, teniendo pocos efectos adversos. El tratamiento debe iniciarse de acuerdo con las condiciones clínicas de la primera evaluación y las modificaciones se harán según la respuesta obtenida, hasta conseguir el control con la cantidad mínima requerida. Pueden causar efectos colaterales como: alteración de la función del eje hipotálamo-suprarrenales, candidiasis bucal y disfonía por parálisis de la cuerda vocal aductora e irritación de la vía aérea.⁴²

Cuando exista algún alérgeno como desencadenante de los cuadros o haya datos de rinitis alérgica, la inmunoterapia alérgeno-específica es un tratamiento que no debe ser desechado, aunque sólo debe utilizarse por alergólogos certificados, ya que su manejo inadecuado puede desencadenar cuadros alérgicos graves. No es un tratamiento para el asma sino para el proceso alérgico, y se dirige a alérgenos que no se pueden evitar.

Se aplican dosis progresivas de extractos alérgicos estandarizados, y tiene el efecto de regular la producción de inmunoglobulinas, con incremento de IgG bloqueadora y de IgA secretora y decremento concomitante de la IgE, además establece equilibrio entre los linfocitos Th2 y Th1.^{43,44}

Objetivos

General

- Identificar factores de riesgo de asma bronquial moderada persistente en menores de cinco años atendidos en la consulta de Alergología del policlínico Omar Ranedo Pubillones durante 2019-2021.

Específicos

1. Caracterizar a los pacientes según edad y sexo.
2. Determinar la fuerza de la asociación entre los factores de riesgo y asma moderada persistente.
3. Determinar la probabilidad de padecer asma moderada persistente ante la presencia de los factores identificados como con mayor fuerza de asociación.

Material y Método

Se realizó un estudio observacional analítico retrospectivo de casos y controles con el fin de identificar factores de riesgo de asma bronquial moderada persistente en menores de cinco años atendidos en la consulta de Alergología del policlínico Omar Ranedo Pubillones durante 2019-2021.

El universo de estudio estuvo integrado por los 183 pacientes menores de 5 años dispensarizados como asmáticos en dicho Policlínico, del cual se calculó una muestra de 33 pacientes a partir de los siguientes parámetros: proporción de controles expuestos del 29%; *odds ratio* esperado mayor o igual a 2.5; potencia del 80%; 2

controles por caso y un nivel de confianza del 95%. La muestra quedó conformada por 11 casos y 22 controles atendiendo a los siguientes criterios:

Criterios de caso: todo paciente menor de 5 años atendido en la consulta de Alergología del policlínico Omar Ranedo Pubillones con diagnóstico de asma bronquial moderada persistente durante 2019-2021. El diagnóstico se definió como la presencia de cuadros de disnea y sibilancias con una frecuencia diaria o más de una vez semanal, o el uso de β_2 -agonista más de 3 veces por semana. Fueron seleccionados por muestreo simple aleatorio a partir del registro confeccionado por la autora y posteriormente incluidos una vez que la madre mostrara su conformidad de participar en el estudio firmando el documento al efecto.

Criterios de control: todo paciente menor de 5 años atendido en la consulta de Alergología del policlínico Omar Ranedo Pubillones con diagnóstico de asma bronquial intermitente durante 2019-2021, que tenían relación temporal y espacial con los casos. El diagnóstico se definió como la presencia de cuadros de disnea y sibilancias con una frecuencia de hasta una vez al mes. Fueron seleccionados por muestreo simple aleatorio a partir del registro confeccionado por la autora y posteriormente incluidos una vez que la madre mostrara su conformidad de participar en el estudio firmando el documento al efecto.

Criterios de exclusión: el no cumplimiento de alguno de los anteriores.

Control de sesgos: para controlar el sesgo de selección se aplicó la definición de asma bronquial moderada persistente a cada caso, el que no cumpliera los criterios establecidos se reemplazó por el siguiente de la lista. El sesgo de memoria fue controlado de antemano ya que la información está recogida en la historia clínica confeccionada por el alergólogo y el médico de atención primaria.

Operacionalización de las variables

Variable	Tipo	Operacionalización		Indicador
		Escala	Descripción	
Edad	Cuantitativa discreta	2 – 3 4 – 5	Según años cumplidos al momento del estudio	Frecuencias absoluta y relativa
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino Femenino	Según sexo biológico de pertenencia	Frecuencias absoluta y relativa
Edad de comienzo de los síntomas	Cualitativa nominal politómica	1 – 2 3 – 5	Según años cumplidos cuando comenzó el cuadro	Frecuencias absoluta y relativa

Variable	Tipo	Operacionalización		Indicador
		Escala	Descripción	
Prematuridad	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	Según el antecedente de nacimiento pretérmino (antes de 37 semanas de edad gestacional)	Frecuencias absoluta y relativa
Lactancia materna exclusiva	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	Según antecedente de consumir exclusivamente lactancia materna hasta los 6 meses	Frecuencias absoluta y relativa
Antecedentes alérgicos familiares (AAF)	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	Según la existencia de familiares de primer grado con diagnóstico de asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica o conjuntivitis alérgica	Frecuencias absoluta y relativa
Antecedentes alérgicos personales (AAP)	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	Según conste el antecedente de rinitis alérgica, dermatitis atópica o conjuntivitis alérgica	Frecuencias absoluta y relativa
Infecciones respiratorias a repetición	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	Según conste el antecedente de infección respiratoria al menos 4 veces en el último año	Frecuencias absoluta y relativa
Exposición a factores ambientales	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	Según conste el antecedente de exposición al pelo y caspa de animales, al polvo o al humo de tabaco	Frecuencias absoluta y relativa

Técnicas y procedimientos

De obtención de la información. Se realizó una revisión bibliográfica en el Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas de Guantánamo, así como en la biblioteca virtual y por Internet. La recolección de la información fue realizada por la

autora para reducir los sesgos y lograr uniformidad. La información se obtuvo de los cuestionarios aplicados y se vació en una planilla elaborada al efecto (anexo 2).

De análisis y elaboración. Los datos recopilados fueron tabulados y procesados mediante Microsoft Excel 2016. Se emplearon las frecuencias absolutas y los porcentajes como medidas de resumen. Para determinar la asociación entre variables cualitativas se empleó el test de χ^2 , para cuantificar la fuerza de la asociación se calcularon los *odds ratio* y se calculó la probabilidad de padecer asma moderada persistente atribuible al factor de riesgo identificado $p = OR/(OR+1)$. Se fijó un nivel de significación $\alpha = 0.05$. Los cálculos se realizaron con Epidat 4.2. El documento se confeccionó con Microsoft Word 2016. La información se presentó en tablas y gráficos estadísticos.

De discusión y síntesis. Los resultados fueron analizados e interpretados en conjunto con el tutor de la investigación. Además, se compararon con otros estudios realizados, lo cual nos permitió elaborar las conclusiones y emitir las recomendaciones pertinentes.

Aspectos éticos. La investigación fue presentada al consejo científico de la institución para su aprobación. Se tuvieron en cuenta los principios bioéticos de beneficencia y no maleficencia, respeto por la autonomía y justicia, considerando los principios básicos en la declaración de Helsinki. Desde el punto de vista ético, la ejecución de esta investigación se justifica teniendo en cuenta que la adquisición y divulgación de este nuevo conocimiento puede ser utilizado para mejorar la atención integral de los pacientes atendidos con asma moderada persistente. Se respetaron las normas de confidencialidad, los datos primarios obtenidos quedan en poder del equipo de investigación y se emplean solo con fines investigativos. Todo el personal integrante del equipo contó con los conocimientos científicos y los recursos necesarios para el estudio.

Análisis y discusión de los resultados

La presente investigación se realizó con una muestra de 33 niños asmáticos atendidos en la consulta de Alergología del policlínico Omar Ranedo Pubillones, de los cuales 11 tenían diagnóstico de asma moderada persistente (33%) y 22 con diagnóstico de asma intermitente (67%), como se aprecia en la tabla y en el gráfico 1. La mayoría de los pacientes tenía de 4 a 5 años (21 para el 64%), predominando tanto en los casos (8; 24%) como en los controles (13; 39%). Los restantes pacientes tenían de 2 a 3 años (12 para un 36%), a predominio de controles (9; 27%).

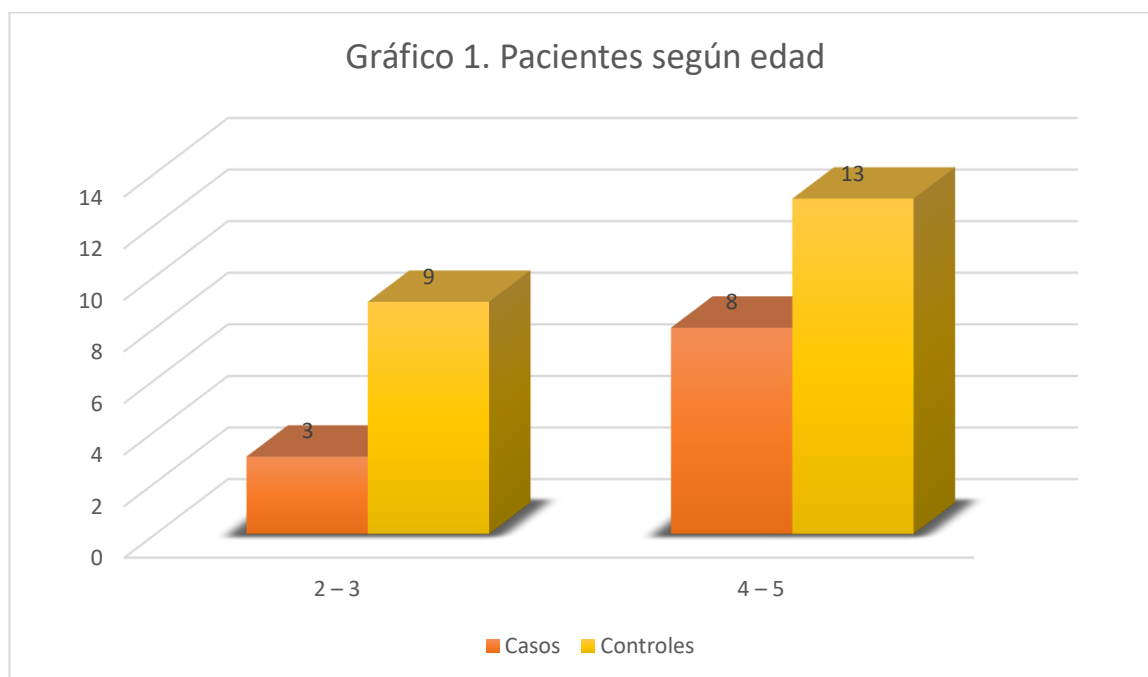
La tabla y el gráfico 2 muestran la composición de la muestra según el sexo, destacándose un ligero predominio de masculino (18 para un 55%) sobre el femenino (15; 45%). Dentro de los subgrupos no hubo diferencias marcadas entre sexos: 6 varones vs. 5 hembras en los casos y 12 vs. 10 en los controles.

Nuestros resultados coinciden con los estudios publicados por otros autores como Castro¹⁵ (en Chile), Padilla⁴⁵ (en Holguín), Calderón⁴⁶ (en Ciudad de La Habana) y Criollo⁴⁷ (en Ecuador). Sin embargo, Fernández y colaboradores⁴⁸ encontraron predominio de asmáticos entre los 5 y 9 años de edad en un estudio realizado en el municipio de Baracoa; Márquez y colaboradores,⁴⁹ en Santiago de Cuba, reportaron que la mayoría de sus pacientes tenía de 5 a 6 años, mientras que Fernández y colaboradores⁵⁰ reportaron predominio de pacientes de 5 a 8 años en el occidente de Cuba.

Tabla 1. Distribución de pacientes según edad. Policlínico Omar Ranedo Pubillones, 2019-2020.

Edad (años)	Casos		Controles		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
2 – 3	3	9.09	9	27.27	12	36.36
4 – 5	8	24.24	13	39.39	21	63.64
Total	11	33.33	22	66.67	33	100.00

$\chi^2 = 0.58$ $p = 0.22$ $OR = 0.54$ $IC [0.11; 2.61]$



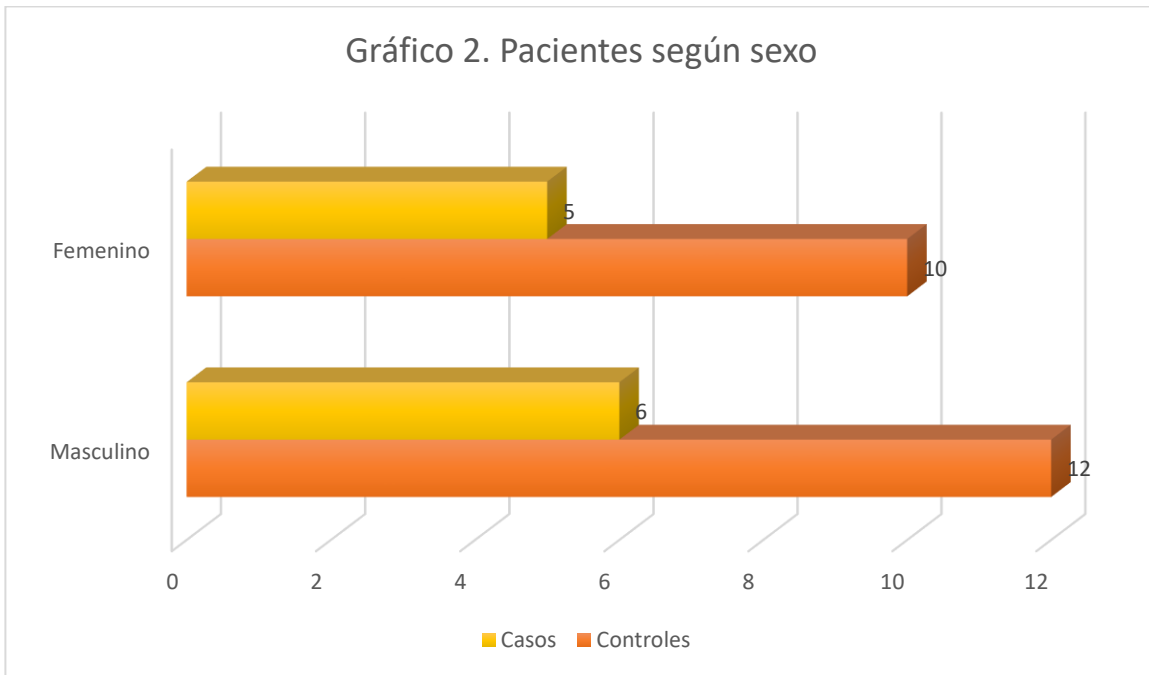
Fuente: tabla 1.

Tabla 2. Distribución de pacientes según sexo. Policlínico Omar Ranedo Pubillones, 2019-2020.

Sexo	Casos	Controles	Total
------	-------	-----------	-------

	No.	%	No.	%	No.	%
Masculino	6	18.18	12	36.36	18	54.55
Femenino	5	15.15	10	30.30	15	45.45
Total	11	33.33	22	66.67	33	100.00

$\chi^2= 0.14$ $p= 0.35$ $OR= 1.0$ $IC [0.23; 4.28]$

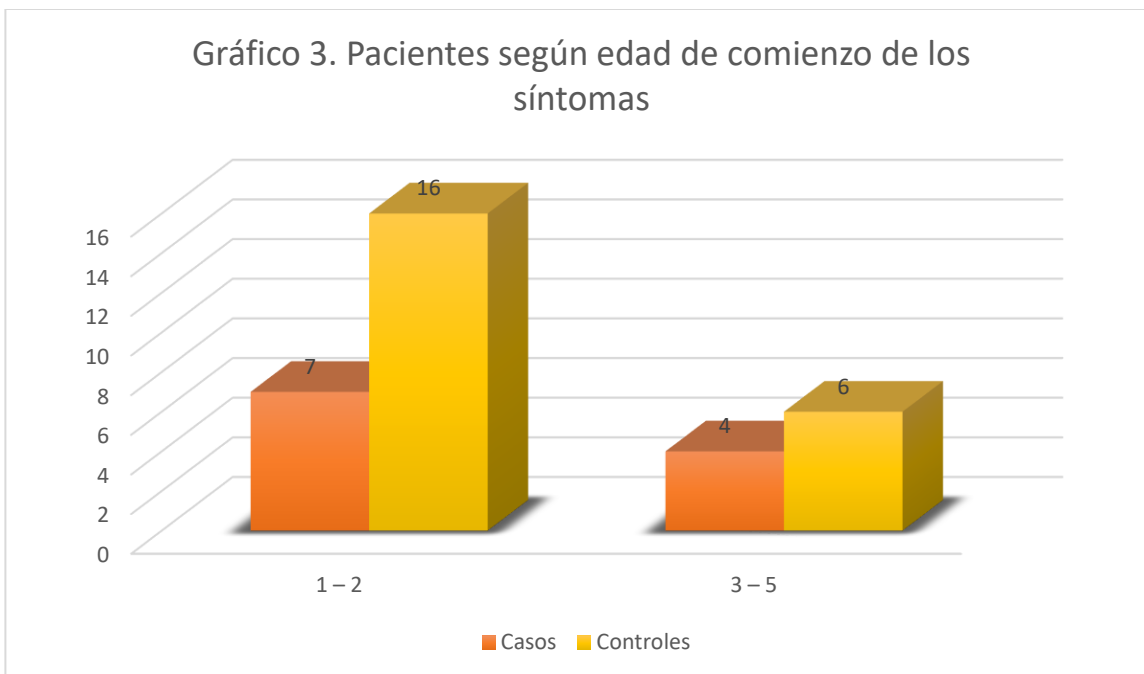


Fuente: tabla 2.

Tabla 3. Distribución de pacientes según edad de comienzo de los síntomas. Policlínico Omar Ranedo Pubillones, 2019-2020.

Edad (años)	Casos		Controles		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
1 – 2	7	21.21	16	48.48	23	69.70
3 – 5	4	12.12	6	18.18	10	30.30
Total	11	33.33	22	66.67	33	100.00

$\chi^2= 0.29$ $p= 0.59$ $OR= 0.66$ $IC [0.14; 3.08]$



Fuente: tabla 3.

La mayor prevalencia del asma es en la infancia, con un pico de incidencia alrededor de los 10 años de edad. Se conoce que afecta entre el 5 y el 10% de la población infantil en todo el mundo.

Todos los autores coinciden en señalar al sexo masculino como el más afectado,^{3,4,5,15,18,19,45-50} llegando a afectar a un 14% de varones frente a 10% de niñas en Estados Unidos.³¹ Al parecer, el contraste entre sexos puede deberse a diferencias en el calibre de la vía aérea, a causas hormonales y a la realización de una actividad física más intensa que las niñas, que los tornaría más vulnerables a factores desencadenantes de la enfermedad a punto de partida de la vulnerabilidad individual.^{4,31}

La literatura refiere que la edad de comienzo de las primeras crisis suele estar entre el segundo y cuarto año de vida. En el 80% de los casos la enfermedad inicia antes de los 15 años, y, en el 75%, antes de los 5 años. Como se ve en la tabla y gráfico 3, en la mayoría de los pacientes sucedió entre los 1 y 2 años de vida, con 23 pacientes para el 70% del total, mientras que en los 10 pacientes restantes (30%) el cuadro apareció entre los 3 y 5 años de edad. A su vez, este comportamiento resultó homogéneo entre ambos subgrupos. De los investigadores previamente mencionados, solo Castro,¹⁵ Calderón⁴⁶ y Márquez⁴⁹ abordaron esta variable, reportando edades de comienzo que fluctuaban entre 1 y 3 años.

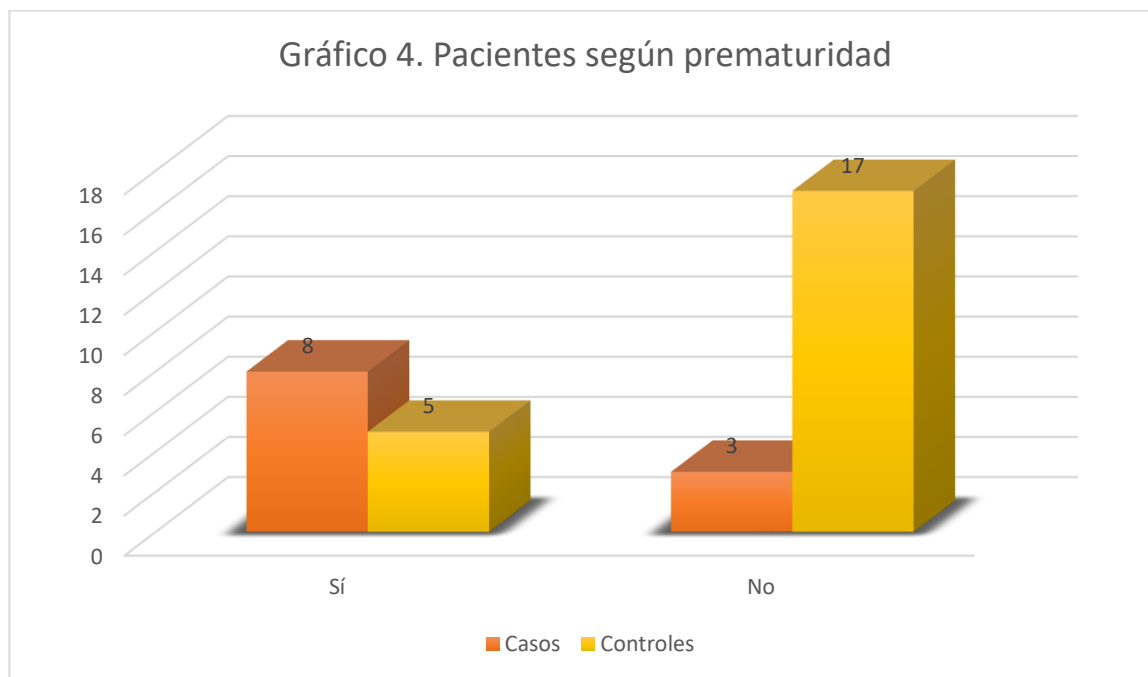
No se encontraron evidencias estadísticamente significativas para plantear, con un 95% de confiabilidad, que hubiese asociación entre la aparición de asma bronquial moderada persistente en estos pacientes en relación con la edad, el sexo ni la edad de aparición de los síntomas, lo cual concuerda con la literatura consultada.

En lo referente a la prematuridad, predominaron los pacientes que nacieron a término o después del mismo (20 para el 61%), habiendo nacido antes de término 13 pacientes (39% del total). Dentro de los casos, la mayoría fue pretérmino (8; 24%), pero dentro de los controles la situación se dio a la inversa (5 pretérmino y 17 no lo fueron), como se aprecia en la tabla y gráfico 4.

Tabla 4. Distribución de pacientes según prematuridad. Policlínico Omar Ranedo Pubillones, 2019-2020.

Prematuridad	Casos		Controles		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Sí	8	24.24	5	15.15	13	39.39
No	3	9.09	17	51.52	20	60.61
Total	11	33.33	22	66.67	33	100.00

$\chi^2= 7.68$ $p= 0.01$ $OR= 9.07$ $IC [1.72; 47.68]$



Fuente: tabla 4.

Se encontraron evidencias estadísticamente significativas para plantear que existe asociación entre la aparición de asma bronquial moderada persistente y el antecedente de nacimiento pretérmino, con un 95% de confiabilidad, siendo un fuerte factor de riesgo ya que los pretérminos asmáticos tienen 9 veces más probabilidades de desarrollar un asma moderada, estimándose dicha probabilidad en un 90%.

A pesar de aparecer en la mayoría de la literatura médica,^{5,27,31} la asociación entre prematuridad y asma en la infancia no ha sido un fenómeno ampliamente abordado

por los autores citados. Castro¹⁵ y Silverman⁵¹ encontraron que incrementa el riesgo en 6 y 7 veces, respectivamente, mientras que Marcó,⁵² en un interesante estudio realizado en Argentina, y Zambrano,⁵³ en Ecuador, no hallaron asociación estadística válida.

En la tabla y gráfico 5 se destaca que la gran mayoría de los pacientes recibieron lactancia materna exclusiva como mínimo hasta los seis meses de edad (24 para el 73%), solo 9 pacientes (27%) no cumplieron esta condición. Los controles siguieron este comportamiento, pero entre los casos hubo una discreta inversión de las cifras, ya que 5 (15%) recibieron lactancia exclusiva, pero a 6 (18%) se les administró ablactación antes de los 6 meses. Se encontraron evidencias estadísticamente significativas para plantear que existe asociación entre la aparición de asma bronquial moderada persistente y el hecho de que el niño haya recibido lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses, con un 95% de confiabilidad, pero esta relación ocurre en el sentido de que la lactancia exclusiva actúa disminuyendo las probabilidades de que el niño sufra un asma moderada persistente, o sea, es un factor de protección (*odds ratio* 0.13, IC_{95%} 0.02;0.72). Nuestros resultados coincidieron con los reportes de Castro,¹⁵ Criollo,⁴⁷ Fernández,⁵⁰ Marcó⁵² y Zambrano.⁵³

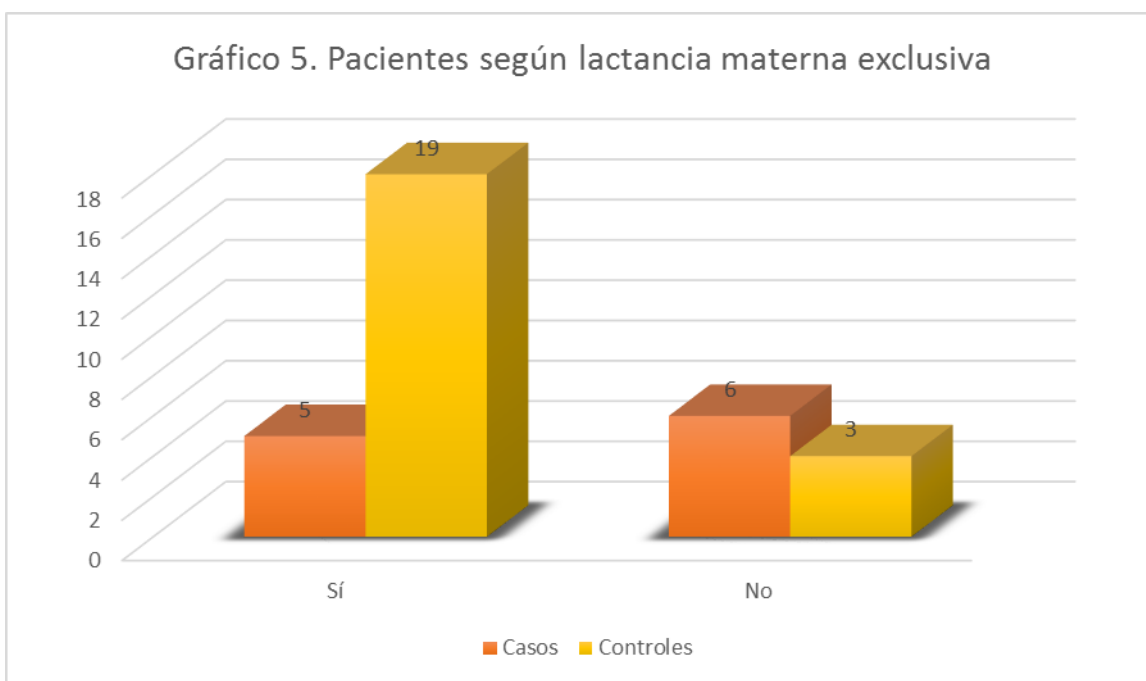
Existen datos que avalan la posibilidad del paso de moléculas alergénicas a través de la leche materna, procedentes de la alimentación de la madre, capaces de sensibilizar al lactante frente a las mismas. En un estudio retrospectivo de lactantes con lactancia materna exclusiva y con una fuerte historia familiar de alergia/atopia, se encontró una asociación entre bajos niveles de IgA secretora en la leche de la madre y la reactividad a proteínas de la leche de vaca. Existen datos conflictivos publicados en relación al efecto de la lactancia materna sobre la aparición de enfermedades alérgicas que parecen avalar el riesgo comentado con anterioridad. No obstante, la mayoría de los estudios recomiendan la lactancia materna prolongada, máxime cuando existe riesgo elevado de atopia o de asma. Entre los factores que pueden explicar el efecto protector de la lactancia materna están los factores inmunológicos, como la presencia de linfocitos T y linfocitos B en la leche, de anticuerpos sobre todo del tipo IgA secretora, que pasan al aparato digestivo del lactante, e incluso citoquinas como el factor transformador de crecimiento beta (TGF- β), citoquina inmunomoduladora y antiinflamatoria. Un estudio estadounidense donde se analizaron las citoquinas en la leche de 243 mujeres y la historia clínica de los niños a la edad de un año, el porcentaje de niños con presencia de sibilancias estaba inversamente correlacionado con la duración de la lactancia materna y con las tasas de TGF- β .^{5,6,9,20}

Tabla 5. Distribución de pacientes según consumo exclusivo de lactancia materna hasta los 6 meses. Policlínico Omar Ranedo Pubillones, 2019-2020.

	Casos	Controles	Total
--	-------	-----------	-------

Lactancia materna	No.	%	No.	%	No.	%
Sí	5	15.15	19	57.58	24	72.73
No	6	18.18	3	9.09	9	27.27
Total	11	33.33	22	66.67	33	100.00

$\chi^2= 6.19$ $p= 0.01$ $OR= 0.13$ $IC [0.02; 0.72]$



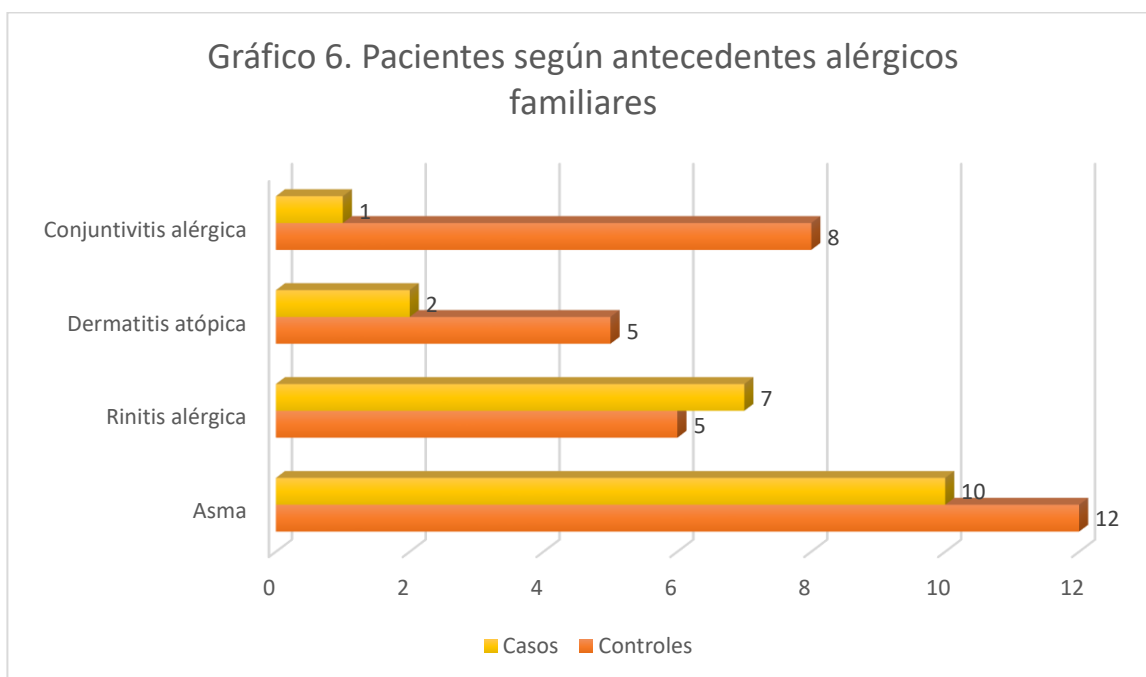
Fuente: tabla 5.

La tabla y el gráfico 6 muestran el comportamiento de los antecedentes alérgicos en familiares de primer grado. El más frecuente fue el asma bronquial (22 pacientes, 67%), con pocas diferencias entre casos y controles. De los otros 11 pacientes (33%), solo uno pertenecía a los casos, mientras que 10 (30%) eran controles. El análisis estadístico mostró evidencias significativas de asociación entre este antecedente y el desarrollo de asma moderada persistente, estos niños tienen ocho veces más probabilidades de desarrollarla que otro paciente asmático (OR 8.33), y la probabilidad es del 89%.

Tabla 6. Distribución de pacientes según antecedentes alérgicos familiares (AAF). Policlínico Omar Ranedo Pubillones, 2019-2020.

AAF	Casos		Controles		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
	(11)	(33.33)	(22)	(66.67)	(33)	(100.0)
Asma						

<i>Sí</i>	10	30.30	12	36.36	22	66.67
<i>No</i>	1	3.03	10	30.30	11	33.33
	$\chi^2=$ 4.36	$p=$ 0.04	OR= 8.33	IC [1.10; 76.76]		
Rinitis alérgica						
<i>Sí</i>	7	21.21	5	15.15	12	36.36
<i>No</i>	4	12.12	17	51.52	21	63.64
	$\chi^2=$ 5.30	$p=$ 0.02	OR= 5.95	IC [1.22; 28.95]		
Dermatitis atópica						
<i>Sí</i>	2	6.06	5	15.15	7	21.21
<i>No</i>	9	27.27	17	51.52	26	78.79
	$\chi^2=$ 0.09	$p=$ 0.76	OR= 0.76	IC [0.12; 4.70]		
Conjuntivitis alérgica						
<i>Sí</i>	1	3.03	8	24.24	9	27.27
<i>No</i>	10	30.30	14	42.42	24	72.73
	$\chi^2=$ 2.75	$p=$ 0.10	OR= 0.18	IC [0.02; 1.63]		



Fuente: tabla 6.

En el caso de la rinitis alérgica, se constató que 12 pacientes (36%) tenía padres o hermanos con el antecedente, a predominio de casos (7 para el 21% del total). En cambio, de los 21 pacientes (64%) cuyos familiares no tenían rinitis, la mayoría eran controles (17; 52%). Existen evidencias estadísticamente significativas de la asociación entre el antecedente y el desarrollo del asma moderada, con una

confiabilidad del 95%, a la vez que incrementa en 6 veces la probabilidad de que ello ocurra. Dicha probabilidad es del 86%.

La gran mayoría de pacientes no tenía familiares con dermatitis atópica (26 para el 79%), con un predominio franco de controles (17; 52%). Solo 7 pacientes tenían este antecedente (21%), de los cuales 5 eran controles (15%). Una situación similar se registró con la conjuntivitis alérgica, pues 24 pacientes no tenían el antecedente (73%) contra 9 que sí lo tenían (27%), con predominio de controles en ambos casos.

No se evidenció asociación estadística entre estas dos últimas variables y el desarrollo de un asma moderada persistente, con un 95% de confiabilidad.

Al comparar nuestros resultados con otros estudios, se destaca ante todo la identificación del antecedente familiar de asma y de rinitis alérgica como factor de riesgo en todos los artículos citados.^{15,45-50,52-53} La dermatitis atópica y la conjuntivitis alérgica tampoco fueron identificadas como factores de riesgo en los estudios de otros investigadores cubanos,^{45,46,48-50} pero Castro¹⁵ y Marcó⁵² sí los identificaron como tal en sus estudios, lo cual probablemente guarde relación teniendo en cuenta el factor geográfico, ya que ambos pertenecen a comunidades de América del Sur.

El 70% de los pacientes alérgicos pertenece a familias en las que la incidencia de la enfermedad es significativa, siendo de interés principal los parientes de primer grado. Esto significa que existe un mayor riesgo de padecer una enfermedad alérgica en los descendientes, cuando uno o los dos progenitores tienen padecimientos de este tipo. Los antecedentes maternos de atopia y una tasa elevada de IgE en la madre están correlacionados positivamente con un aumento en los niveles de IgE en la sangre del cordón del recién nacido y en suero a la edad de 6 meses, con un aumento del riesgo relativo de enfermedad alérgica precoz; si ambos progenitores son atópicos, el riesgo de enfermedad alérgica en la descendencia es del 42%; si padecen la misma enfermedad alérgica, el riesgo para los hijos se eleva al 72%; si sólo uno de los padres es atópico, el riesgo para los descendientes es del 19%, en tanto que el riesgo para la población general es de alrededor del 12 al 15%.^{3-6,18-20}

Tanto las enfermedades alérgicas en general, como el asma en particular, tienen una herencia poligénica, es decir, existen diversos genes implicados en el desarrollo de esta patología. La forma de actuación de estos genes se ha explicado con la llamada hipótesis aditiva, teoría que considera que cuando hay varios genes implicados en el desarrollo de una enfermedad, cuantos más concurren en un mismo individuo, más probable es que se desarrolle la citada enfermedad. No todos los genes participan de la misma manera, siendo sus interconexiones muy complejas, y se ha encontrado una relación indiscutible en familias de asmáticos y/o atópicos, con la presencia de determinados polimorfismos.^{3-6,18-20}

Cuando se abordó el estudio de los antecedentes alérgicos personales, puede observarse en la tabla y gráfico 7 que poco más de la mitad de los pacientes tenían diagnosticada una rinitis alérgica (18 para el 55%), repartidos en 9 pacientes por igual

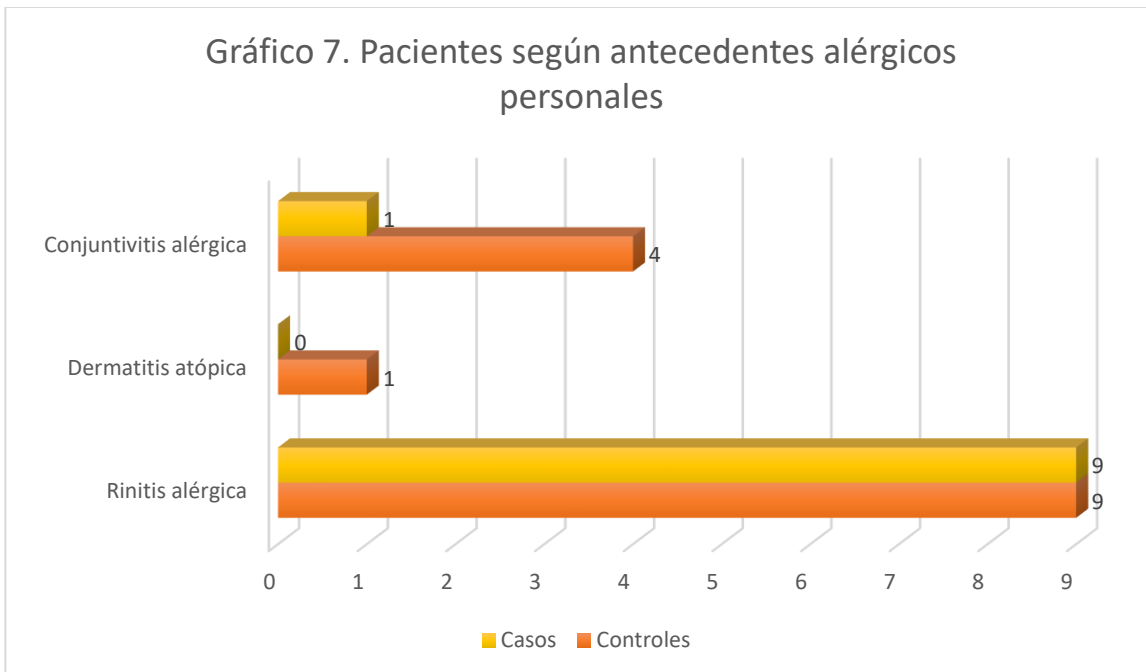
entre casos y controles. De los 15 pacientes que no tenían rinitis (45%), prácticamente todos eran controles (13; 39%). Se encontraron evidencias significativas desde el punto de vista estadístico que permiten plantear que la rinitis alérgica está asociada al desarrollo de asma moderada persistente, incrementando la probabilidad de ello entre 6 y 7 veces (OR 6.5), siendo la probabilidad del 87%.

Se indagó acerca de la influencia de la dermatitis atópica, pero se constató que un solo paciente (3%) la padecía y pertenecía a los controles. Por otra parte, 5 pacientes tenían conjuntivitis alérgica (15%), de los cuales 4 eran controles (12%), mientras que 28 pacientes no la padecían (85%). Estas variables no guardan asociación estadísticamente significativa con el desarrollo de asma moderada persistente, con un 95% de confiabilidad.

Al contrastar estos resultados con otras investigaciones encontramos una situación similar a la descrita en la tabla anterior y que ya se discutió previamente, al coincidir en la identificación del antecedente personal de rinitis alérgica como factor de riesgo del asma moderada persistente.^{15,45-50,52-53}

Tabla 7. Distribución de pacientes según antecedentes alérgicos personales (AAP). Policlínico Omar Ranedo Pubillones, 2019-2020.

AAP	Casos		Controles		Total	
	No. (11)	% (33.33)	No. (22)	% (66.67)	No. (33)	% (100.0)
Rinitis alérgica						
<i>Sí</i>	9	27.27	9	27.27	18	54.55
<i>No</i>	2	6.06	13	39.39	15	45.45
	$\chi^2= 4.95$	$p= 0.03$	OR= 6.50	IC [1.13; 37.49]		
Dermatitis atópica						
<i>Sí</i>	0	0.00	1	3.03	1	3.03
<i>No</i>	11	33.33	21	63.64	32	96.97
	$\chi^2= 1.06$	$p= 0.30$				
Conjuntivitis alérgica						
<i>Sí</i>	1	3.03	4	12.12	5	15.15
<i>No</i>	10	30.30	18	54.55	28	84.85
	$\chi^2= 0.47$	$p= 0.49$	OR= 0.45	IC [0.04; 4.60]		



Fuente: tabla 7.

Se ha calculado que el riesgo atribuible a la atopia (predisposición hereditaria a desarrollar IgE frente a alérgenos que no provocan esta respuesta en individuos normales) en el desarrollo del asma es del 50%, y parece intervenir principalmente para las sensibilizaciones que ocurren antes de los 3 años de edad, siendo menos importante más allá de los 8 a 10 años, aunque siempre está presente a lo largo de toda la vida. La exposición precoz a los alérgenos condiciona claramente la sensibilización a los mismos, pero no es responsable del desarrollo de asma.

Según muestran la tabla y el gráfico 8, de manera general no hubo grandes diferencias con respecto al hecho de haber tenido infecciones respiratorias a repetición. De aquellos pacientes que sí las habían padecido (16 para un 48%), la mayoría eran casos (9; 27%) aunque 7 eran controles (21%). Sin embargo, de los que no tenían el antecedente (17 para el 52%), la gran mayoría pertenecía al grupo control (15 pacientes, 45%).

Esta variable está asociada al desarrollo del asma moderada, con evidencias estadísticamente significativas que avalan tal afirmación con un 95% de confiabilidad. Además, incrementa en casi 10 veces la probabilidad de que ocurra, alcanzando una cota del 91% de probabilidad.

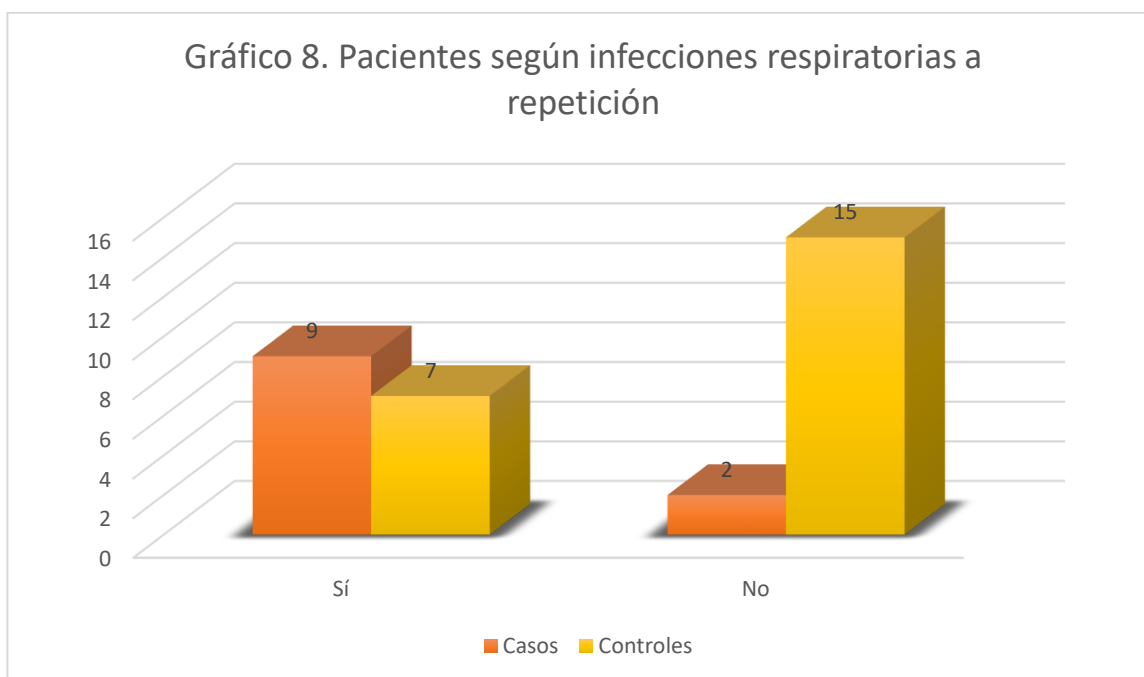
Castro,¹⁵ Padilla,⁴⁵ Criollo,⁴⁷ Fernández⁴⁸ y Marcó⁵² estudiaron esta variable, arribando a la conclusión de que es un factor importante de riesgo, en todos los casos con valores de *odds ratio* superiores a 8, aunque para Zambrano⁵³ era un factor de riesgo débil. No obstante, la literatura especializada afirma que la producción de interferón gamma (IFN- γ) es más importante cuando el número de infecciones virales

ha sido elevado. Estudios en células mononucleares de sangre del cordón umbilical informan que la producción de IFN- γ después de su activación por mitógenos está inversamente correlacionada con el número de infecciones virales de las vías respiratorias durante los primeros 12 meses de vida. Un déficit relativo de la respuesta Th1 (linfocitos T cooperadores, principales responsables de la respuesta celular al nacimiento) representa un factor de riesgo para infecciones virales de las vías respiratorias; pero por otro lado las infecciones tienden a estimular la respuesta de tipo Th1 como mecanismo de defensa antiviral. Este fenómeno podría explicar por qué la mayoría de las infecciones virales del lactante se resuelven con normalidad y no evolucionan hacia asma.

Tabla 8. Distribución de pacientes según antecedentes de infecciones respiratorias a repetición. Policlínico Omar Ranedo Pubillones, 2019-2020.

Infecciones respiratorias	Casos		Controles		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Sí	9	27.27	7	21.21	16	48.48
No	2	6.06	15	45.45	17	51.52
Total	11	33.33	22	66.67	33	100.00

$\chi^2= 7.34$ $p= 0.01$ $OR= 9.64$ $IC [1.63; 56.93]$



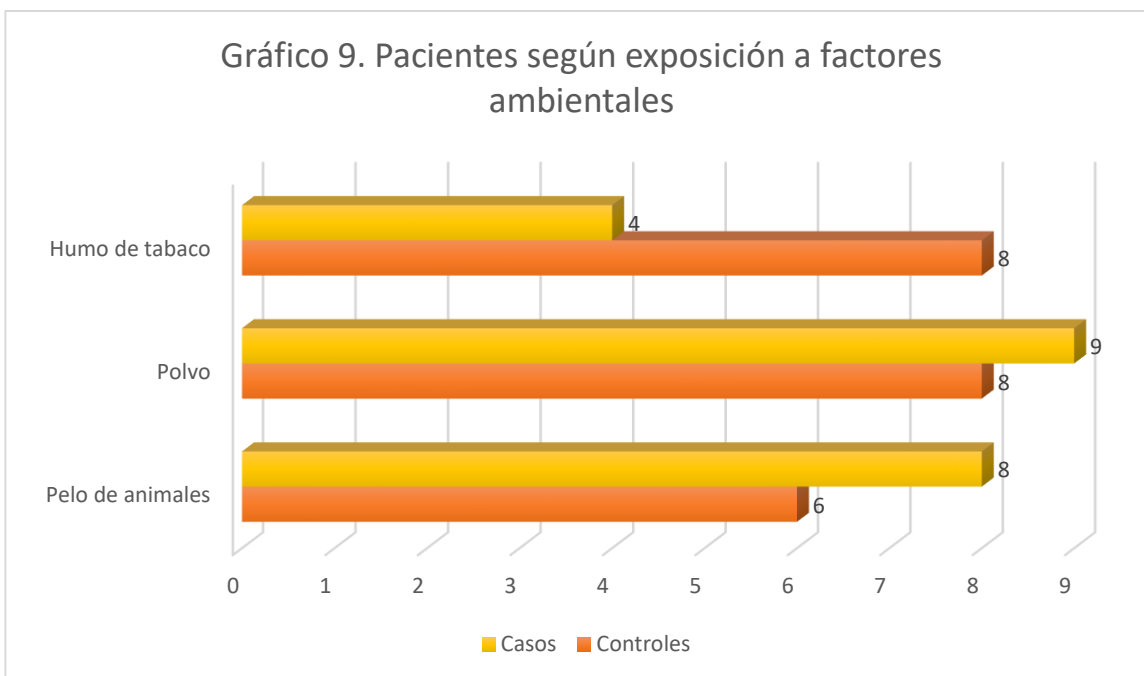
Fuente: tabla 8.

El principal agente viral de las infecciones respiratorias en el lactante es el virus sincitial respiratorio (VSR). Estas infecciones inducen una respuesta de tipo Th2 predominante que podría representar un riesgo de evolución hacia el asma atópica. Se han demostrado tasas elevadas de leucotrieno C4 y de proteína catiónica del eosinófilo en el líquido del lavado nasal de la mayoría de lactantes hospitalizados por bronquiolitis aguda por VSR. En definitiva, parece que es la gravedad de la infección por VSR o la infección sobre un terreno atópico y no el virus en sí mismo, quien es responsable de la evolución hacia un asma atópico. Los niños que desarrollan posteriormente signos de hiperrespuesta bronquial, tienen tasas elevadas de anticuerpos específicos IgE anti VSR. El principal factor de riesgo de aparición de sibilancias a la edad de 3 años es la infección por VSR, aunque dicho efecto parece perderse más allá de los 13 años de edad.^{15,45-50,52-53}

Por último, se analizó la relación entre la enfermedad y la exposición a algunos factores ambientales (véanse la tabla y gráfico 9). La mayoría de los pacientes no estaba expuesto al pelo y la caspa de animales (19 para el 58%), con predominio de los controles (16; 48%). Ahora bien, de los 14 que sí estaban expuestos (42%), la mayoría eran casos (8; 24%) y solo 6 eran controles (18%). Las evidencias estadísticas apoyan el planteamiento, con un 95% de confiabilidad, de que la exposición mantenida al pelo y detritus cutáneos de animales está asociada al desarrollo de asma moderada, toda vez que incrementa las probabilidades de su ocurrencia en 7 veces, probabilidad que alcanza el 88%.

Tabla 9. Distribución de pacientes según exposición a factores ambientales. Policlínico Omar Ranedo Pubillones, 2019-2020.

Factor	Casos		Controles		Total	
	No. (11)	% (33.33)	No. (22)	% (66.67)	No. (33)	% (100.0)
Exposición al pelo y caspa de animales						
<i>Sí</i>	8	24.24	6	18.18	14	42.42
<i>No</i>	3	9.09	16	48.48	19	57.58
	$\chi^2= 6.20$	$p= 0.01$	OR= 7.11	IC [1.40; 36.12]		
Exposición al polvo						
<i>Sí</i>	9	27.27	8	24.24	17	51.52
<i>No</i>	2	6.06	14	42.42	16	48.48
	$\chi^2= 6.07$	$p= 0.01$	OR= 7.88	IC [1.35; 45.83]		
Exposición al humo de tabaco						
<i>Sí</i>	4	12.12	8	24.24	12	36.36
<i>No</i>	7	21.21	14	42.42	21	63.64
	$\chi^2= 0.00$	$p= 1.00$	OR= 1.00	IC [0.22; 4.50]		



Fuente: tabla 9.

En el caso de la exposición al polvo no se encontraron grandes diferencias de manera general, de los 17 pacientes expuestos (52%), 9 eran casos (27%) y 8 eran controles (24%), pero de los 16 pacientes sin la exposición, prácticamente todos eran del grupo control (14 para el 42%). Así, la exposición al polvo resultó estar asociada al desarrollo de asma moderada, con evidencias estadísticamente significativas que lo avalan con un 95% de confiabilidad. De hecho, incrementa la probabilidad de que ocurra en 8 veces, siendo dicha probabilidad del 89%.

La mayoría de los pacientes no estaba expuesto al humo de tabaco o de cigarrillos (21; 64%), con notable predominio de controles (14; 42%) sobre los casos (7; 21%). De los 12 pacientes con la exposición (36%), 4 eran casos (12%) y los controles duplicaron la cifra (24%). No existen evidencias que permitieran plantear la existencia de asociación entre la exposición al tabaco y la enfermedad, con un 95% de confiabilidad.

Con respecto al análisis de estas variables, encontramos divergencias con otros autores. Algunos reportaron resultados coincidentes con los nuestros, como Padilla,⁴⁵ Fernández,⁴⁸ y Márquez,⁴⁹ mientras que los demás encontraron además al humo de tabaco como factor de riesgo de peso considerable en sus casuísticas.^{15,46,47,52,53}

El polvo de la casa abarca alérgenos que incluyen ácaros, faneras de animales y de humanos, hongos, pólenes, toxinas, etc. Por ello, en razón de su extrema diversidad alérgica, no es adecuado hablar de este polvo de la casa como si fuera un alérgeno. Hay muchas evidencias que relacionan la exposición a los ácaros del polvo doméstico

con la aparición de sensibilización y desarrollo de asma. La existencia de alergenos de cucarachas en el polvo del domicilio también se ha relacionado con su sensibilización y desarrollo, así como de rinitis alérgica persistente.

Algunos estudios han demostrado la interacción entre contaminantes ambientales y alergenos, que provocan un aumento del riesgo de sensibilización a estos factores. Es muy probable que la contaminación atmosférica favorezca la aparición de síntomas de asma en individuos predispuestos, aunque no todos los contaminantes tienen el mismo efecto. También se ha demostrado una relación directa entre el hábito de fumar de la madre durante o después del embarazo y el asma en el niño. El hábito de fumar en edades posteriores es también un factor de riesgo de asma. La influencia deletérea del tabaquismo pasivo en el lactante podría variar en función de su fenotipo. El tabaquismo pasivo favorece la respuesta de tipo IgE, favoreciendo la síntesis de esta inmunoglobulina.

Por otra parte, aunque no se ha determinado la causa del asma infantil, los estudios actuales señalan a una combinación de exposiciones ambientales y vulnerabilidades biológicas y génicas inherentes. Las exposiciones respiratorias en este ambiente causal son los aeroalergenos, las infecciones respiratorias víricas y los contaminantes químicos y biológicos. En el anfitrión predispuesto, las respuestas inmunitarias a estas exposiciones comunes pueden ser un estímulo para una inflamación prolongada y patogénica y una reparación aberrante de los tejidos respiratorios lesionados, dando origen a la disfunción pulmonar. Estos procesos patogénicos en el pulmón en crecimiento durante las primeras fases de la vida influyen de manera adversa en el crecimiento y diferenciación de las vías respiratorias, lo que conduce a una alteración de éstas en edades maduras. Una vez que el asma ha aparecido, parece que la exposición continua la empeora, induciendo la persistencia de la enfermedad y aumentando el riesgo de exacerbaciones graves. La correcta identificación de los factores de riesgo de asma moderada persistente permitiría la adopción de medidas concretas encaminadas a su control y manejo apropiados, con el fin de limitar las exposiciones a dichos factores.

Conclusiones

1. La edad predominante fue de 4-5 años y el sexo masculino.
2. Se determinó mayor fuerza de asociación entre asma bronquial y los factores de riesgo prematuridad, no recibir lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses, el antecedente familiar de asma o rinitis alérgica, los antecedentes personales de rinitis alérgica y de infecciones respiratorias a repetición, así como la exposición al pelo y caspa de animales y al polvo.
3. Se determinó que es elevada la probabilidad de padecer asma moderada persistente ante la presencia de los factores identificados como con mayor fuerza de asociación.

Recomendaciones

- Comunicar los resultados de la presente investigación a las autoridades del policlínico Omar Ranedo Pubillones, con la sugerencia expresa de que se tomen los mismos como punto de partida para el diseño de un sistema de acciones médicas, tanto preventivas como terapéuticas, encaminadas al manejo adecuado de los factores de riesgo identificados en los menores de 5 años con asma moderada persistente.

Referencias Bibliográficas

1. Negrín JA. Asma Bronquial. Aspectos básicos para un tratamiento integral según la etapa clínica. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2004.
2. Villalón UJ. Actualización clínica sobre asma. *Curr Opin Pulm Med*. 2018;10:44-50.
3. Sastre J. ¿Qué es el asma? En: Libro de las enfermedades alérgicas de la Fundación BBVA. Zubeldia JM, Baeza ML, Jáuregui I, Senent CJ. Bilbao: Fundación BBVA; 2012. p. 129-35.
4. Iniciativa global para el asma (Global Initiative for Asthma, GINA). Estrategia global para el manejo y la prevención del asma. Aspectos definicionales y metodológicos acerca del asma. *GINA Review*; 2017. [citado 20 Ene 2021]. Disponible en: <http://www.ginasthma.org/>
5. Holgate ST, Thomas M. Asma. En: O'Hehir RE, Holgate ST, Sheikh A. Middleton. *Alergología Esencial*. Barcelona: Elsevier España; 2017. p. 151-204.
6. Eskandari A, Llubin DL, Fagan G, Greenhalgh AW, Hollander JM, Matías DM. Programa sobre educación y prevención del asma. Reporte del Panel de Expertos (Expert Panel Report 6, EPR-6): Guías para el diagnóstico y manejo del asma. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;120(5 suppl):S94-138.
7. Román JM, editor. *Vivir mejor controlando el asma*. Asociación Balear del Asma. Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Govern Balear: Inteligencia Publicidad; 2017.
8. Mohamad LA, Beevers JF, Cobble CO, Golledge NI. Trends in adult current asthma prevalence and contributing risk factors in the United States by state: 2010-2019. *BMC Public Health*. 2020;Vol 13(12):1156.
9. Khan MA, Hira-Smith M, Ahmed SI, Yunus M, Hasan MST, Liaw J, et al. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema: ISAAC. *Environ Epidemiol*. 2020 Abr 9;4(2):e089. <http://dx.doi.org/10.1097/EE9.0000000000000089>
10. Menezes AMB, de Oliveira PD, Blumenberg C, Sánchez-Angarita E, Niño GI, Zabert I, et al. Caracterización epidemiológica del asma en la Argentina: ISAAC. *J Asthma Allergy*. 2018 Nov 30;11:283-91. <http://dx.doi.org/10.2147/JAA.S183699>
11. Dirección Nacional de Estadísticas, Ministerio de Salud Pública de Cuba. Anuario Estadístico de Salud, 2019. [citado 20 Ene 2021]. Disponible en: <http://bvscuba.sld.cu/anuario-estadistico-de-cuba/>
12. Dirección Provincial de Salud de Guantánamo, Ministerio de Salud Pública de Cuba. Anuario Estadístico Provincial de Salud. 2019. [citado 20 Ene 2021]. Disponible en: <http://webftp.gtm.sld.cu/cpicm/ANUARIO%20ESTAD%cdSTICO-GTMO/2019/Indicadores%20de%20bibliotecas%202.pdf>
13. Vilalta JL, Duporté JA. Afectación de la calidad de vida del paciente asmático. *Thorax*. 2019;64(6):476-83.

14. Navarro B, Chivardi JM, Berber A, Monge JJ, Vargas MA, Baeza M. El ambiente y el asma: ¿relación fortuita o causalidad demostrada? *Allergy Asthma Proc.* 2017;27(4):334-40.
15. Castro-Rodríguez JA. Factores de riesgo para asma infantil. *Rev Univers Santiago de Chile.* 2019. [citado 20 Ene 2021]. Disponible en: <http://www.neumologia-pediatrica.cl>
16. Picado C, Perpiñá M. Rinitis. Asma bronquial. En: Rozman C, Cardellach F, editores. Farreras Rozman. *Medicina Interna.* 19.^a ed. Elsevier España; 2020. p. 523-31.
17. Barnes PJ. Asma. 1669-81. En: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editores. *Harrison. Principios de Medicina Interna.* 19.^a ed. México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana Editores, S. A. de C. V.; 2016. p. 1661-3.
18. Fernández J. Asma bronquial: etiopatogenia. En: *Alergia elemental.* Fernández J, editor. Madrid: IPI International Pharmaceutical Immunology, S.A; 2016. p. 63-8.
19. Morales MC. Asma bronquial: diagnóstico y tratamiento. En: *Alergia elemental.* Fernández J, editor. Madrid: IPI International Pharmaceutical Immunology, S.A; 2016. p. 75-80.
20. Méndez JI, Huerta JG, Bellanti JA, Ovilla R, Escobar A, editores. *Alergia, enfermedad multisistémica. Fundamentos básicos y clínicos.* México, D.F.: Editorial Médica Panamericana S.A.; 2008.
21. Sánchez L, Ming T. Una revisión práctica. Exacerbación del asma en niños. *Rev Pediatr Alergol [Internet].* 2017 [citado 20 Ene 21];19(2):2214-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pedneo.2013.07.004>
22. Thomas I, Garbey O, Mathov E. Componentes de la hiperreactividad bronquial en el asma. *Alergia Mex [Internet].* 2018 [citado 20 Ene 21];29(4):123-32. Disponible en: <http://portal.revistas.bvs.br/transf.php?xsl=xsl/Alergia%20%28M%C3%A9x.%29m.sp>
23. Chávez RM, Warner B, Céspedes J. Fenotipos del asma infantil. Revisión sistemática de estudios epidemiológicos. *Allergy.* 2019;65:152-67.
24. Boro E, Zócalo R. Caracterización del patrón global de mortalidad por asma durante 1990-2020. *Nat Med.* 2021;18:716-25.
25. Salvant P, López P, Jordán AJ, Cicili LI. Biomarcadores endotípicos en el asma. *Rev Panam Med Clin.* 2016;41(3):126-33.
26. Silva CJ. La anamnesis en el diagnóstico del asma en niños. *Rev Biol Ther.* 2018;14(2):165-71.
27. Rojo M. Asma bronquial. En: de la Torre E, Pelayo EJ, editores. *Pediatría.* La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2012. p. 976-1011.

28. Vidal H, Varane ER. La fibrobroncoscopia en el manejo del asma bronquial. EBSCO Health Lib [Internet]. 2019 [citado 20 Ene 2021]. Disponible en: <http://www.ebscohost.com/thisTopic.php?marketID=15topicID=81>
29. Wood AO, Mittelman M, Poole A. Dissecting childhood asthma with nasal transcriptomics distinguishes subphenotypes of disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;133:670-8.
30. Pérez M, Guillén F. Validación de cuestionarios españoles sobre asma y otras enfermedades alérgicas. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2016;15(3):201-10.
31. Liu AH, Covar RA, Spahn JD, Leung DYM. Asma en la infancia. En: Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, St. Geme III JW, Behrman RE, editores. *Nelson. Tratado de Pediatría.* 19.^a ed. Barcelona, España: Elsevier España, S.L.; 2013. p. 816-38.
32. Martínez FD. Asma y sibilancias en los primeros seis años de vida. *R Univers Auton Mexico Med.* 2015;332(3):133-8.
33. Díaz G, Krishnappa M, Johansson EA. Los fenotipos y las sibilancias en el niño asmático. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;113(5):2006-15.
34. Lobaina I, Bell Z. Predicción y prevención del asma de la infancia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;162:1403-6.
35. Cordial JA, Holberg CJ, Wright AL, Martínez FD. Asma: diagnóstico y clasificación. *Rev Eur Resp Med.* 2019;18(2):940-45.
36. Balanzat A, Urrutigoity J. Consenso de Asma bronquial. 2007. *Arch Argent Pediatr.* 2008;106(1):61-8.
37. Sterk P. Asthma phenotyping: TH2-high, TH2-low, and beyond. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;133(2):395-6.
38. Prescott G, Woodruff B, Choy D, Jia G, Abbas AR, Ellwanger A, et al. T-helper Type 2–driven Inflammation Defines Major Subphenotypes of Asthma. *Am J Resp Crit Care Med.* 2019;180(5):388-95.
39. Henquin RP. *Epidemiología y estadística para principiantes.* 1.^a edición. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Corpus Libros Médicos y Científicos, 2013.
40. Lorenzo M, Llagostera IC, Relis B. Efecto de los broncodilatadores β_2 en el paciente asmático infantil. *Pediatr Pulmonol.* 2013;29(3):221-34.
41. Rosas M, del Rio J, Castro E, del Rio BE, Sienna JLL. Tipos y características de los inhaladores para el manejo de asma. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2015;11(3):11-7.
42. Romaní D, Rodríguez RC. Análisis del empleo de esteroides inhalatorios en niños asmáticos: revisión de 10 años. *Ann Pediatr.* 2018;140(10):802-13.
43. Calderón MA, Penagos M, Durham SR. Inmunoterapia sublingual para la rinoconjuntivitis alérgica, asma alérgica y la prevención de enfermedades alérgicas. *Clin Allergy Immunol.* 2018;21:359-75.

44. Compalati E, Penagos M, Tarantini F, Passalacqua G, Canonica GW. Specific immunotherapy for respiratory allergy: state of the art according to current meta-analyses. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;102(1):22-8.
45. Padilla CM. Factores asociados al desarrollo del asma bronquial en niños de una población rural. *Rev Cubana Hig Epidemiol* [Internet]. 2016 [citado 20 Ene 2021]; 38(2):129-33. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S156130038011000300013&lng=es
46. Calderón R, Tejera J F. El asma bronquial. Una aproximación a esta mirada en Cuba. *Rev Conrado*. 2020;16(76),15-23.
47. Criollo MG. Prevalencia de asma no controlada y factores asociados en niños de 3 a 14 años que asisten a los servicios de emergencia y consulta externa del Hospital IESS “José Carrasco Arteaga”. Cuenca, Ecuador. 2017. [tesis]. Universidad de Cuenca. Facultad de Ciencias Médicas. Postgrado de Pediatría. Ecuador. 2018.
48. Fernández AR, Nicot N, Matos D, Nicó OA, Cabrera A. Algunos factores de riesgo del asma infantil en el municipio Baracoa, Guantánamo. *Rev Inf Cient* [Internet]. 2018 [citado 20 Ene 2021];97(2). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scieloOrg/php/articleXML.php?pid=S1028-99332018000200215&lang=es>
49. Márquez A, Collado K, Sagaró N, Sánchez C, Estrada GA. Manifestaciones clínicas en pacientes con asma persistente. *MEDISAN* [Internet]. 2017 [citado 20 Ene 2021];21(7):809-817. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3684/368451849003.pdf>
50. Fernández SJ, Suárez R, Mora EC, García G, Valle I, Gómez L. Factores de riesgo de sibilancias en niños cubanos. *QJM* [Internet]. 2016 [citado 20 Ene 2021];106(11):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://academic.oup.com/qjmed/article/106/11/1023/1559681/Risk-factors-for-wheezing-in-infants-born-in-Cuba>
51. Silverman M, Singh MMA. Issues relating to children born prematurely. *Eur Respir J* 2018;27:13S-16S.
52. Marcó LN. Ambiente y Asma, ¿Qué hay más allá de la Alergia? Estudio epidemiológico del asma infantil en Concepción del Uruguay. Factores inespecíficos de riesgo. [tesis doctoral]. Universidad Nacional de La Plata. Facultad de Ciencias Médicas. Argentina, 2014.
53. Zambrano MM. Características clínicas y epidemiológicas del asma bronquial en niños asmáticos en crisis. Universidad Laica “Eloy Alfaro” de Manabí, Manta, Ecuador. *Rev Cient Dom Cien*. 2017;2(4)51-9.